

Nervous system disorders
Very common: somnolence
Common: headache

Uncommon: disturbances in attention
Eye disorders

Uncommon: conjunctivitis

Gastrointestinal disorders

Common: diarrhoea, vomiting, gastrointestinal disorders
Skin and subcutaneous tissue disorders

Uncommon: rash

General disorders and administration site conditions

Very common: injection site reactions (including pain, redness and swelling), fatigue

Common: fever $\geq 37.5^{\circ}\text{C}$ (including fever $> 39^{\circ}\text{C}$)

Uncommon: other injection site reactions (such as induration), pain onwards

Adults, adolescents and children from the age of 10 years

Infections and infestations

Uncommon: upper respiratory tract infection, pharyngitis

Blood and lymphatic system disorders

Uncommon: lymphadenopathy

Nervous system disorders

Very common: headache

Common: dizziness

Uncommon: syncope

Respiratory, thoracic and mediastinal disorders

Uncommon: cough

Gastrointestinal disorders

Common: nausea, gastrointestinal disorders

Uncommon: diarrhoea, vomiting

Skin and subcutaneous tissue disorders

Uncommon: hyperhidrosis, pruritus, rash

Musculoskeletal and connective tissue disorders

Uncommon: arthralgia, myalgia, joint stiffness, musculoskeletal stiffness

General disorders and administration site conditions

Very common: injection site reactions (including pain, redness and swelling), fatigue, malaise

Common: fever $\geq 37.5^{\circ}\text{C}$, injection site reactions (such as injection site mass and injection site abscess sterile)

Uncommon: fever $> 39^{\circ}\text{C}$, influenza like illness, pain

Reactogenicity after repeat dose of *Boostrix™*

Data on 146 subjects suggest a small increase in local reactogenicity (pain, redness, swelling) with repeated vaccination according to a 0, 1, 6 months schedule in adults (> 40 years of age).

Subjects fully primed with 4 doses of DTPw followed by a *Boostrix™* dose around 10 years of age show an increase of local reactogenicity after an additional *Boostrix™* dose administered 10 years later.

Post Marketing Data

Rare: angioedema

Immune system disorders

Very rare: allergic reactions, including anaphylactic and anaphylactoid reactions

Nervous system disorders

Rare: convulsions (with or without fever)

Skin and subcutaneous tissue disorders

Rare: urticaria

General disorders and administration site conditions

Overdose

Cases of overdose have been reported during post-marketing surveillance. Adverse events following overdosage, when reported, were similar to those reported with normal vaccine administration.

with <i>Boostrix™</i> , the following seroprotection / seropositivity rates were observed:					
Antigen	Seroprotection / Seropositivity	Adults and adolescents	Children from 10 years onwards,	Children from the age of 10 years onwards, (% vaccinees)	Children from the age of 10 years onwards, (% vaccinees)
Diphtheria	$\geq 0.1 \text{ UI/ml}^*$	0.1 UI/ml*	97.2%	99.8%	99.8%
Tetanus	$\geq 0.1 \text{ UI/ml}^*$	99.0%	100.0%		
Pertussis:					
- Pertussis toxoid	$\geq 5 \text{ EL.U/ml}$	97.8%	99.0%		
- Filamentous haemagglutinin	$\geq 5 \text{ EL.U/ml}$	99.9%	100.0%		
- Peptacitin	$\geq 5 \text{ EL.U/ml}$	99.4%	99.8%		

* cut-off accepted as indicative of protection

Results of the comparative studies with commercial dT vaccines indicates that the degree and duration of protection would not be different from those obtained with these vaccines.

Efficacy in protecting against pertussis

There is currently no correlate of protection defined for pertussis; however, the protective efficacy of GlaxoSmithKline Biologicals DTPa (*Infanrix™*) vaccine against WHO-defined typical pertussis (≥ 21 days of paroxysmal cough with laboratory confirmation) was demonstrated in the following 3-dose primary studies:

- a prospective blinded household contact study performed in Germany (3, 4, 5 months schedule). Based on data collected from secondary contacts in households where there was an index case with typical pertussis, the protective efficacy of the vaccine was 88.7%. Protection against laboratory confirmed mild disease, defined as 14 days or more of cough of any type was 73% and 67% when defined as 7 days or more of cough of any type.

- an NIH sponsored efficacy study performed in Italy (2, 4, 6 months schedule). The vaccine efficacy was found to be 84%. When the definition of pertussis was expanded to include clinically milder cases with respect to type and duration of cough, the efficacy of *Infanrix™* was calculated to be 71% against > 7 days of any cough and 73% against > 14 days of any cough.

Vaccinees receiving *Boostrix™* achieved anti-pertussis antibody titres greater than those in the German household contact study where the protective efficacy was 88.7%.

Persistence of the immune response

Five to 6 years following vaccination with *Boostrix™*, at least 94% of children from the age of 4 years onwards were seroprotected or seropositive against all vaccine components, except for the pertussis toxoid component (52% of subjects were seropositive against pertussis toxoid).

Ten years following vaccination with *Boostrix™*, at least 86% of adults were seroprotected or seropositive against all vaccine components.

In subjects ≥ 40 years of age that had not received any diphtheria or tetanus containing vaccine in the past 20 years (including those who have never been vaccinated or whose vaccination status was unknown), one dose of *Boostrix™* induced an antibody response against pertussis and protected against tetanus and diphtheria in the majority of cases.

Pre-clinical Safety Data

Fertility
Non-clinical data obtained with *Boostrix™* reveal no specific hazard for humans based on conventional studies of female fertility in rats and rabbits.

Pregnancy
Non-clinical data obtained with *Boostrix™* reveal no specific hazard for humans based on conventional studies of embryo-foetal development in rats and rabbits, and also of parturition and postnatal toxicity in rats (up to the end of the lactation period).

Animal toxicology and/or pharmacology

Preclinical data reveal no special hazard for humans based on conventional studies of safety and of toxicity.

PHARMACEUTICAL PARTICULARS

List of Excipients

Sodium chloride, water for injections, formaldehyde, polysorbate 80, glycine are present as residues from the manufacturing process.

Incompatibilities

Boostrix™ should not be mixed with other vaccines in the same syringe.

Shelf Life

The expiry date is indicated on the label and packaging.

Special Precautions for Storage

Boostrix™ should be stored at $+2^{\circ}\text{C}$ to $+8^{\circ}\text{C}$. During transport, recommended conditions of storage must be respected.

Do not freeze. Discard if the vaccine has been frozen.

Nature and Contents of Container

Boostrix™ is presented as a turbid white suspension in a single dose glass vial or pre-filled syringe.

The vials and pre-filled syringes are made of neutral glass type I, which conform to European Pharmacopoeia Requirements.

Not all presentations are available in every country.

Instructions for Use/Handling

Prior to vaccination, the vaccine should be well shaken in order to obtain a homogeneous turbid white suspension and visually inspected for any foreign particulate matter and/or variation of physical aspect prior to administration. In the event of either being observed, discard the vaccine.

The vaccine should be administered immediately after opening the container (not later than 8 hours after opening).

Any unused product or waste material should be disposed of in accordance with local requirements.

Boostrix and *Infanrix* are trade marks of the GSK group of companies.

BOOSTRIX™

Vaccin diphtérique, tétanique, coqueluchéux (composant acellulaire) (adsorbé, à teneur réduite en antigènes)

COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

1 dose (0.5 ml) contient :

Anatoxine diphtérique¹

pas moins de 2 unités internationales (UI) (2.5 lF)

Anatoxine tétanique¹

pas moins de 20 unités internationales (UI) (5 lF)

Antigènes de *Bordetella pertussis*

Atoxine pertussique¹

Hémagglutinine filamentueuse¹

Pertactine¹

¹ adsorbées sur hydroxyde d'aluminium, hydraté (Al(OH)_3)

et phosphate d'aluminium (AlPO_4)

0,2 milligrammes d' Al^{3+}

ATC code: J07A52

Immune response

Immune response results to the diphtheria, tetanus and acellular pertussis components in clinical studies are presented in the table below. Approximately one month following booster vaccination

Fréquent : fièvre $\geq 37,5^{\circ}\text{C}$ (incluant fièvre $> 39^{\circ}\text{C}$)

Peu fréquent : autres réactions au site d'injection (telles qu'induration), douleur

Adolescents et enfants à partir de 10 ans

Affections, adoucissements et infections

Très fréquent : céphalées

Fréquent : étourdissements

Peu fréquent : syncope

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales

Peu fréquent : toux

Affections gasto-intestinales

Fréquent : nausées, troubles gastro-intestinaux

Peu fréquent : diarrhée, vomissements

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Peu fréquent : hypohidrose, puerit, rash

Affections musculo-squelettiques et systémiques

Peu fréquent : arthralgies, myalgies, raideur articulaire, raideur musculo-squelettique

Très fréquent : réactions au site d'administration

Très fréquent : réactions au site d'injection (incluant douleur, rougeur et cédème), fatigue, malaise

Fréquent : fièvre $\geq 37,5^{\circ}\text{C}$, réactions au site d'injection (telles que module au site d'injection et abcès stérile au site d'injection)

Peu fréquent : fièvre $> 39^{\circ}\text{C}$, syndrome pseudo-grippal, douleur

Réactogénicité après une dose de rappel de *Boostrix™*

Les données obtenues chez 146 sujets semblent indiquer une légère augmentation de la réactogénicité locale (douleur, rougeur, gonflement) lors des vaccinations répétées selon un schéma 0, 1, 6 mois chez l'adulte (plus de 40 ans).

Les sujets ayant reçu une primo-vaccination complète avec 4 doses d'un vaccin DTC suivie d'une dose de *Boostrix™* vers l'âge de 10 ans présentent une augmentation de la réactogénicité locale après une autre dose de *Boostrix™*, administrée 10 ans plus tard.

Données post-commercialisation

Affections du système immunitaire

Très rare : réactions allergiques, incluant réactions anaphylactiques et anaphylactoïdes

Affections du système nerveux

Rare : convulsions (avec ou sans fièvre)

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Rare : urticaire

Troubles généraux au site d'administration

Rare : cédème évident du membre vacciné, asthénie

Surdosage

Des cas de surdosage ont été rapportés au cours de la surveillance

post-commercialisation. Les effets indésirables rapportés après un surdosage ont été similaires à ceux rapportés lors de l'administration normale du vaccin.

DONNÉES PHARMACOLOGIQUES

Pharmacodynamique

Groupe pharmacothérapeutique :

Vaccins bactériens mixtes, code ATC J07A152

Réponse immunitaire

Le tableau ci-dessous présente les résultats de la réponse immunitaire aux composantes diphtérique, tétanique et coqueluchouse acellulaire obtenus dans les essais cliniques. Environ un mois après la vaccination de rappel avec

***Boostrix™*, les taux de séroprotection/séroconversion ci-dessous ont été observés :**

Antigène	Séroprotection / Séroconversion	Adultes et adolescents à partir de 10 ans, au moins 1 690 sujets vaccinés (%) de sujets vaccinés)	Enfants de 4 à 9 ans, au moins 415 sujets vaccinés (%) de sujets vaccinés)
Diphthérie	$\geq 0,1 \text{ UI/ml}^*$	97,2 %	99,8 %
Tétanos	$\geq 0,1 \text{ UI/ml}^*$	99,0 %	100,0 %
Coqueluche :			
- Anatoxine pertussique	$\geq 5 \text{ U.EU/ml}$	97,8 %	99,0 %
- Hémagglutinine filamenteuse	$\geq 5 \text{ U.EU/ml}$	99,9 %	100,0 %
- Pertactine	$\geq 5 \text{ U.EU/ml}$	99,4 %	99,8 %

*valeur seuil acceptée comme indicatrice de la protection

Les résultats des essais comparatifs avec des vaccins dT

commerciaux indiquent que le degré et la durée de la protection ne sont pas différents de ceux obtenus avec ces vaccins.

Efficacité protectrice contre la coqueluche

Il n'existe, à l'heure actuelle, aucune corrélation de protection définie en ce qui concerne la coqueluche néammoïns. L'efficacité protectrice du vaccin DTCa (*Infanrix™*) de GlaxoSmithKline Biologicals contre la coqueluche typique, telle que définie par l'OMS (≥ 21 jours de taux paroxystique confirmée par un laboratoire), a été démontrée dans les essais suivants de

primo-vaccination à 3 doses :

en Allemagne, une étude prospective de contact familial a été conduite en aveugle (programme de 3, 4 et 5 mois). Sur la base des données recueillies des contacts secondaires dans les familles où il existait un cas index de coqueluche typique, l'efficacité protectrice du vaccin s'élevait à 88,7%. La protection contre la coqueluche peu sévère confirmée par un laboratoire et définie comme une taux de tout type durant 14 jours ou plus était de 73% et de 67% lorsqu'elle était définie comme durant 7 jours ou plus.

- une étude d'efficacité subventionnée par l'Institut National de la Santé a été réalisée en Italie (programme de 2, 4 et 6 mois). L'efficacité du vaccin s'est révélée être de 84%. Lorsque la définition de la coqueluche a été élargie pour inclure des cas cliniquement moins sévères concernant le type et la durée de la toux, l'efficacité d'*Infanrix™* a été calculée comme étant de 71% pour tout type de toux d'une durée > 7 jours et de 73% pour une durée > 14 jours.

Les vaccinés recevant *Boostrix™* ont eu des titres d'anticorps anticoqueluchieux supérieurs à ceux relevés au cours de l'étude menée en Allemagne au contact familial où l'efficacité protectrice a été de 88,7%.

Persistence de la réponse immunitaire

Cinq à six ans après la vaccination avec *Boostrix™*, au moins 94 % des enfants âgés de 4 ans et plus étaient séroprotégés ou séropositifs pour tous les composants du vaccin, à l'exception du composant anatoxine pertussique (52 % des sujets étaient séropositifs pour l'anatoxine pertussique).

Dix ans après la vaccination avec *Boostrix™*, au moins 86 % des adultes étaient séroprotégés ou séropositifs pour tous les composants du vaccin.

Chez les adolescents, le pourcentage de sujets qui étaient séroprotégés ou séropositifs était de 82 % au moins pour tous les composants du vaccin, à l'exception du composant anatoxine pertussique (61 % des sujets étaient séropositifs pour l'anatoxine pertussique).

Chez les adolescents, le pourcentage de sujets qui étaient séroprotégés ou séropositifs était de 82 % au moins pour tous les composants du vaccin, à l'exception du composant anatoxine pertussique (61 % des sujets étaient séropositifs pour l'anatoxine pertussique).

L'immunogénicité de *Boostrix™*, administré 10 ans après une dose de rappel antérieure avec un vaccin antidiphétique, antitétanique et anticoqueluchouse acellulaire, à teneur réduite en antigène, a été évaluée. Un mois après la vaccination, au moins 99 % des sujets étaient séroprotégés contre la diphtérie et le tétonas et séropositifs envers la coqueluche.

Réponse immunitaire chez les sujets qui n'avaient jamais été vaccinés ou dont le statut de vaccination était inconnu

Chez les adolescents âgés de 11 à 18 ans, qui n'avaient jamais été vaccinés contre la coqueluche et qui n'avaient pas été vaccinés contre la diphtérie et le tétonas au cours des 20 années précédentes (incluant les sujets qui n'avaient jamais été vaccinés ou dont le statut de vaccination était inconnu), une dose de *Boostrix™* a induit une réponse immunitaire contre la coqueluche et a protégé tous les sujets contre le tétonas et la diphtérie.

Chez les sujets âgés de 40 ans et plus qui n'avaient reçu aucun vaccin contenant les valences diphtérie ou tétonas au cours des 20 années précédentes (incluant les sujets qui n'avaient jamais été vaccinés ou dont le statut de vaccination était inconnu), une dose de *Boostrix™* a induit une réponse immunitaire contre la coqueluche et protégé contre le tétonas et la diphtérie dans la majorité des cas.

Données de sécurité préclinique

Toxicologie de la reproduction

Fertilité

Les données non cliniques obtenues avec *Boostrix™* issues des études conventionnelles de fertilité tiennent lieu chez la lapine n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

Grossesse

Les données non cliniques obtenues avec *Boostrix™* issues des études conventionnelles du développement embryonnaire et fetal chez le rat et le lapin et des études de toxicité sur la mise bas et le développement post-natal chez le rat (jusqu'à la fin de la période d'allaitement) n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

Toxicologie et/ou pharmacologie chez l'animal

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité et de toxicologie n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

DONNÉES PHARMACEUTIQUES

Liste des excipients

Chlorure de sodium, eau pour préparations injectables, Formalol, Polysorbate 80, glycine sont présents sous forme de résidus du processus de fabrication.

Incompatibilités

Boostrix™ ne doit pas être mélangé à d'autres vaccins dans la même seringue.

Durée de conservation

La date de péremption figure sur l'étiquette et sur l'emballage. *Boostrix™* doit être conservé entre +2°C et +8°C. Durant le transport, les conditions de conservation recommandées doivent être respectées.

Ne pas congeler. Jeter le vaccin s'il a été congelé.

Nature et contenu de la présentation

Boostrix™ se présente sous la forme d'une suspension blanche trouble dans un flacon ou une seringue pré-remplie unidose en verre.

Les flacons et les seringues pré-remplis sont fabriqués en verre neutre de type I, et sont conformes aux recommandations de la Pharmacopée Européenne.

Toutes les présentations peuvent ne pas être disponibles dans chaque pays.

Mode d'emploi / de manipulation

Avant la vaccination, bien agiter le vaccin jusqu'à l'obtention d'une suspension d'un blanc homogène trouble et vérifier visuellement qu'il ne présente pas de particules étrangères et/ou dessèches physiques différents. Dans le cas contraire, jeter le vaccin.

Le vaccin devra être administré immédiatement après l'ouverture du récipient (pas plus tard que 8 heures après son ouverture). Tout produit non utilisé ou déchiré doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

Boostrix et Infanrix sont des noms de marque des sociétés du groupe GSK.

BOOSTRIX™

Vacuna antídifterica, antitetánica y antitos ferina (componente acelular) (adsorbida, contenido antigenico reducido)

COMPOSICIÓN CUANTITATIVA Y CUANTITATIVA.

1 dosis (0,5 ml) contiene:

Toxido diférlico¹ no menos de 2 unidades internacionales (UI) (2,5 Lf)

no menos de 20 unidades internacionales (UI) (5 Lf)

Antígenos de *Bordetella pertussis*

Toxido de la tos ferina¹

Hemaglutinina filamentosa¹

Pertactina¹

adsorbido en hidróxido de aluminio, hidratado ($\text{Al}(\text{OH})_3$)

y fosfato de aluminio (AlPO_4)

Boostrix™ es una suspensión blanca turbia. Cuando se almacena puede formarse un depósito blanco y un sobrenadante transparente, lo cual es un resultado normal.

FORMA FARMACEUTICA

Suspensión inyectable.

INFORMACIÓN CLÍNICA

Indicaciones

Boostrix™ está indicada para la vacunación de refuerzo contra la difteria, el tétanos y la tos ferina en individuos desde los cuatro años de edad en adelante (ver *Posología*).

Posología y administración

Se recomienda una sola dosis de 0,5 ml de la vacuna.

Boostrix™ puede administrarse de acuerdo con las prácticas médicas locales habituales para la vacunación de refuerzo con vacuna combinada de difteria y tétanos con contenido reducido, cuando sea requerida una dosis de refuerzo contra la tos ferina.

Boostrix™ puede administrarse a adolescentes y adultos de los cuales se desconozca el estado de vacunación o tengan vacunación incompleta contra la difteria, el tétanos y la tos ferina, como parte de una serie de inmunización contra la difteria, el tétanos y la tos ferina (ver sección *Farmacodinamia*). En función de datos de adultos, se recomiendan dos dosis adicionales de la vacuna antídifterica y antitetánica uno y seis meses después de la primera dosis para maximizar la respuesta de la vacuna contra la difteria y el tétanos. La repetición de la vacunación contra la difteria, el tétanos y la tos ferina deberá realizarse a intervalos conforme a las recomendaciones oficiales (generalmente 10 años).

Boostrix™ puede utilizarse en el manejo de las heridas con posibilidad de infección por tétanos en personas que hayan recibido previamente una serie de vacunación primaria con la vacuna del toxido diférlico. Se deberá administrar de forma concomitante inmunoglobulina tétánica conforme a las recomendaciones oficiales.

Forma de administración

Boostrix™ es para inyección intramuscular profunda, preferiblemente en la región deltoides (ver también la sección *Advertencias y precauciones*).

Contraindicaciones

Boostrix™ no debe administrarse a sujetos con hipersensibilidad a cualquiera de los componentes de la vacuna (ver *Composición cuantitativa y cualitativa* y *Lista de excipientes*) ni a sujetos que hayan mostrado signos de hipersensibilidad después de una administración previa de vacunas de la difteria, el tétanos o la tos ferina.

Boostrix™ está contraindicada si el sujeto ha padecido una encefalopatía de etiología desconocida durante los siete días posteriores a una vacunación previa con vacunas con el componente de la tos ferina. En estas circunstancias, deberá interrumpirse la vacunación contra la tos ferina y se deberá continuar con el ciclo de vacunación con vacunas contra la difteria y el tétanos.

Boostrix™ no debe administrarse a sujetos que hayan padecido trombocitopenia transitoria o complicaciones neurológicas después de una inmunización anterior contra la difteria y/o el

tétanos (para información sobre convulsiones o episodios hipotónicos-hiporractivos, ver *Advertencias y precauciones*).

Advertencias y precauciones

Al igual que con otras vacunas, la administración de Boostrix™ debe posponerse en sujetos que padecen un cuadro severo de enfermedad febril aguda. Sin embargo, la presencia de una infeccción leve no es una contraindicación de la vacuna.

Si algunos de los siguientes eventos ocurrieron en relación temporal con la administración de la vacuna que contenga el componente de la tos ferina, debería considerarse cuidadosamente la administración posterior de dosis de vacunas con el componente de la tos ferina:

- temperatura ≥ 40,0 °C durante las 48 horas posteriores a la vacunación, no debida a otra causa identificable;
- Colapso o estado similar al shock (episodio hipotónico-hiporreactivo) durante las 48 horas posteriores;
- llanto persistente e inconsolable de duración ≥3 horas durante las 48 horas posteriores a la vacunación;
- convulsiones, acompañadas o no de fiebre, durante los 3 días posteriores a la vacunación.

En niños con problemas neurológicos progresivos, incluyendo espasmos infantiles, epilepsia no controlada o encefalopatía progresiva, es preferible retrasar la inmunización contra la tos ferina (pertussis acelular o de célula completa) hasta que se haya corregido o estabilizado la enfermedad de base. Sin embargo, la decisión de administrar la vacuna contra la tos ferina deberá hacerse considerando el caso individual después de determinar cuidadosamente los riesgos y beneficios.

Como con todas las vacunas inyectables, se deberá disponer en todo momento del tratamiento y supervisión médica adecuados por si se diera el caso poco común de presentarse una reacción anafiláctica tras la administración de la vacuna.

Boostrix™ se debe administrar con precaución en personas con trombocitopenia o con trastornos hemorrágicos, ya que en estos pacientes puede producirse una hemorragia después de la administración intramuscular. Deberá aplicarse una presión firme en el lugar de inyección (sin frotar) durante al menos dos minutos. Un histórico o un histórico familiar de convulsiones y un histórico familiar de reacciones adversas tras la vacunación con DTP no constituyen contraindicaciones.

La infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VHI) no se considera una contraindication de la vacunación contra la difteria, el tétanos y la tos ferina. Es posible que la respuesta inmunológica esperada no se obtenga tras la vacunación de pacientes inmunosuprimidos.

En extremadamente raras ocasiones, se han notificado casos de colapso o estado similar al shock (episodio hipotónico-hiporreactivo) y convulsiones durante los 2 o 3 días posteriores a la vacunación con vacunas DTP y vacunas combinadas de DTPa.

Boostrix™ no se debe administrar bajo ninguna circunstancia por vía intravascular.

Puede presentarse síncope (desmayos) después, o incluso antes, de cualquier vacunación como una respuesta psicogénica a la inyección con aguja. Es importante que se tengan disponibles los medios procedimientos para evitar las lesiones por desmayos.

Como sucede con cualquier vacuna, es posible que no se logre una respuesta inmune protectora en todos los sujetos vacunados.

Interacciones

Es improbable que el uso concomitante con otras vacunas inactivadas y con inmunoglobulina provoque interferencias con las respuestas inmunes.

Cuando se considere necesario, Boostrix™ puede administrarse simultáneamente con otras vacunas o inmunoglobulinas.

Si se administra Boostrix™ al mismo tiempo que otra vacuna o inmunoglobulina inyectable, los productos deben administrarse siempre en lugares diferentes.

Como en el caso de otras vacunas, es posible que en pacientes que están siendo tratados con terapia de inmunosupresión o en

pacientes con inmunodeficiencia no se obtenga una respuesta adecuada. En estos pacientes, cuando se necesita una vacuna del tétanos para una herida con posibilidad de infección de tétanos se empleará una vacuna sólida del tétanos.

Fertilidad

No hay datos disponibles sobre seres humanos. Los estudios en relacionados con la fertilidad femenina (ver la sección *Datos de seguridad y efectos adversos*).

Embarazo y lactancia

Datos de seguridad resultantes de un estudio observacional prospectivo en el cual se administró Boostrix™ a mujeres embarazadas durante el tercer trimestre (793 resultados de embarazo), además de datos de vigilancia posterior a la comercialización en la cual mujeres embarazadas estuvieron expuestas a Boostrix™ o Boostrix™ Polio (vacuna dTpa-PIV), no demostraron efectos adversos relacionados con la vacuna en el embarazo o en la salud del feto/recién nacido.

El uso de Boostrix™ podría tomarse en cuenta durante el tercer trimestre del embarazo.

Los datos humanos resultantes de los estudios clínicos prospectivos acerca del uso de Boostrix™ durante el primer y segundo trimestre del embarazo no están disponibles.

Los datos limitados indican que los anticuerpos maternos podrían reducir la magnitud de la respuesta inmunológica a algunas vacunas en infants nacidos de madres vacunadas con Boostrix™ durante el embarazo. La relevancia clínica de esta observación es desconocida.

Los estudios en animales no indican efectos perjudiciales directos ni indirectos relacionados con el embarazo, el desarrollo embrionario/fetal, el parto o el desarrollo postnatal (ver la sección *Datos de seguridad preclínica*).

Boostrix™ solo se debe utilizar durante el embarazo cuando las posibles ventajas superen los posibles riesgos al feto.

Lactancia

No se ha evaluado la seguridad de Boostrix™ cuando se administra a mujeres en período de lactancia.

Se desconoce si Boostrix™ se excreta en la leche materna de seres humanos.

Boostrix™ debe utilizarse durante la lactancia únicamente cuando las posibles ventajas superen los potenciales riesgos.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Es improbable que la vacuna tenga efectos sobre la capacidad para conducir y emplear máquinas.

Reacciones adversas

Datos de ensayos clínicos

El perfil de seguridad que se presenta a continuación se basa en datos obtenidos de ensayos clínicos en los que se administró Boostrix™ a 839 niños (de 4 a 9 años de edad) y 1931 adultos, adolescentes y niños (mayores de 10 años).

Las reacciones adversas notificadas se indican de acuerdo con la siguiente frecuencia:

Muy frecuentes: ≥1/10
Poco frecuentes: ≥1/100 y <1/10
Raras: ≥1/10.000 y <1/1.000

Muy raras: <1/10.000

Niños de 4 a 9 años de edad

Infecções e infestações

Poco frecuentes: infección en las vías respiratorias superiores

Trastornos metabólicos y de la nutrición

Frecuentes: anorexia

Trastornos psiquiátricos

Muy frecuentes: irritabilidad

Trastornos del sistema nervioso

Muy frecuentes: somnolencia

Frecuentes: dolor de cabeza

Poco frecuentes: alteración de la atención

Trastornos oculares

Poco frecuentes: conjuntivitis

Trastornos gastrointestinales

Frecuentes: diarrea, vómitos, trastornos gastrointestinales

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Poco frecuentes: erupción cutánea

Trastornos generales y afeciones en el lugar de administración

Muy frecuentes: reacciones en el lugar de inyección (incluidos dolor, enrojecimiento e inflamación), fatiga

Frecuentes: fiebre $\geq 37,5^{\circ}\text{C}$ (incluida fiebre $> 39^{\circ}\text{C}$)

Poco frecuentes: otras reacciones en el lugar de inyección (como induración), dolor

Adultos, adolescentes y niños a partir de 10 años de edad

Infecciones e infestaciones

Poco frecuentes: infección en las vías respiratorias superiores, faringitis

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Poco frecuentes: linfadenopatía

Trastornos del sistema nervioso

Muy frecuentes: dolor de cabeza

Frecuentes: mareos

Poco frecuentes: síntope

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Poco frecuentes: tos

Trastornos gastrointestinales

Frecuentes: náuseas, trastornos gastrointestinales

Poco frecuentes: diarrea, vómitos

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Poco frecuentes: hiperhidrosis, prurito, erupción cutánea

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Poco frecuentes: artralgia, miálgia, rigidez articular, rigidez musculoesquelética

Trastornos generales y afeciones en el lugar de administración

Muy frecuentes: reacciones en el lugar de inyección (incluidos dolor, enrojecimiento e inflamación), fatiga, malestar general

Frecuentes: fiebre $\geq 37,5^{\circ}\text{C}$, reacciones en el lugar de inyección (como masa en el lugar de inyección y absceso estéril en el lugar de inyección)

Poco frecuentes: fiebre $> 39^{\circ}\text{C}$, enfermedad similar a la influenza, dolor

Reactogenicidad después de dosis repetida de Boostrix™

Los datos obtenidos de 146 sujetos sugieren que con la vacunación repetitiva conforme a un esquema de 0, 1, 6 meses en adultos (> 40 años de edad) ocurre un pequeño aumento de la reactogenicidad local (dolor, enrojecimiento, inflamación).

Los sujetos con primovacunación completa de 4 dosis de DTPw seguidas por una dosis de *Boostrix™* aproximadamente a los 10 años de edad mostraron un aumento de la reactogenicidad local después de una dosis de *Boostrix™* adicional administrada 10 años después.

Datos de post-comercialización

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Raras: angioedema

Trastornos del sistema inmunitario

Muy raras: reacciones alérgicas, incluidas reacciones anafilácticas y anafilactoideas

Trastornos del sistema nervioso

Raras: convulsiones (con o sin fiebre)

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Raras: urticaria

Trastornos generales y afeciones en el lugar de administración

Raras: inflamación generalizada en el miembro donde se aplicó la vacuna, astenia

Sobredosis

Se han notificado casos de sobredosis durante la vigilancia postcomercialización. Los eventos adversos luego de una sobredosis, cuando se notificaron, fueron similares a aquellos notificados tras la administración normal de la vacuna.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Farmacodinamia

Grupo farmaco-terapéutico: vacunas bacterianas combinadas, código ATC J07AJ52.

Respuesta inmunológica

En la siguiente tabla, se presentan los resultados relacionados con la respuesta inmune a los componentes de la difteria, del témano y de la tos ferina acelular obtenidos de los estudios clínicos.

Aproximadamente un mes después de la vacunación de refuerzo

con *Boostrix™*, se observaron las siguientes tasas de seroprotección/seropositividad:

Antígeno	Seroprotección/ seropositividad	Adultos y adolescentes a partir de 10 años de edad, al menos 1690 sujetos (% sujetos vacunados)	Niños de 4 a 9 años de edad, al menos 415 sujetos (% sujetos vacunados)
Difteria	$\geq 0,1 \text{ UI/ml}^*$	97,2%	99,8%
Tétanos	$\geq 0,1 \text{ UI/ml}^*$	99,0%	100,0%
- Toxoid de la tos ferina	$\geq 5 \text{ UE/ml}$	97,8%	99,0%
- Hemaglutinina filamentosa	$\geq 5 \text{ UE/ml}$	99,9%	100,0%
- Pertactina	$\geq 5 \text{ UE/ml}$	99,4%	99,8%

*Punto de corte aceptado como indicativo de protección

Los resultados de los estudios comparativos con vacunas DTP comerciales indican que el grado y la duración de la protección no son diferentes de los obtenidos con estas vacunas.

Eficacia protectora contra la tos ferina

Actualmente no hay un correlato de protección definido para la tos ferina; no obstante, la eficacia protectora de la vacuna DTPw de GlaxoSmithKline Biologicals (*Infanrix™*) contra la tos ferina típica definida por la OMS (≥ 21 días de tos paroxística con confirmación del laboratorio) quedó demostrada en los siguientes estudios de tres dosis primarias:

- Un estudio prospectivo ciego de contactos en hogares realizado en Alemania (esquema de 3, 4, 5 meses). Los datos recogidos en los contactos secundarios en hogares en los que había un caso indice con tos ferina típica indican que la eficacia protectora de la vacuna era de un 88,7%. La protección contra la enfermedad leve confirmada por laboratorio, definida como 14 o más días de tos de cualquier tipo, fue de un 73%, y de un 67% cuando se definió como 7 o más días de tos de cualquier tipo.

• Un estudio de eficacia subvencionado por el NIH (Instituto Nacional de Salud) realizado en Italia (esquema de 2, 4, 6 meses). Se observó que la eficacia de la vacuna era de un 84%. Cuando la definición de tos ferina se amplió de forma que incluyera casos clínicos más leves con respecto al tipo y duración de la tos, se calculó que la eficacia de *Infanrix™* era de un 71% contra >7 días de cualquier tipo de tos y de un 73% contra >14 días de cualquier tipo de tos.

Los vacunados a los que se les administró *Boostrix™* obtuvieron titulos de anticuerpos de la tos ferina superiores a los del estudio de contactos en hogares de Alemania, donde la eficacia protectora fue de un 88,7%.

Persistencia de la respuesta inmunológica

Cinco a seis años después de la vacunación con *Boostrix™*, al menos 94,0% de los niños de 4 años de edad en adelante resultaron seroprotegidos o seropositivos frente a todos los componentes de la vacuna, a excepción del componente toxoide pertussis (52% de los sujetos fueron seropositivos frente al toxoide pertussis).

Diez años después de la vacunación con *Boostrix™*, al menos 86% de los adultos resultaron seroprotegidos o seropositivos frente a todos los componentes de la vacuna.

En los adolescentes, el porcentaje de sujetos que resultaron seroprotegidos o seropositivos fue al menos de 82% frente a todos los componentes de la vacuna, a excepción del componente toxoide pertussis (61% de los sujetos fueron seropositivos frente al toxoide pertussis).

Respuesta inmunológica después de dosis repetida de Boostrix™

Se ha evaluado la immunogenicidad de *Boostrix™*, administrado 10 años después de una dosis de refuerzo previa con una vacuna/vacunas antidipterica(s), antitetánica(s) y antipertusis acelular(es) con un contenido reducido de antígeno. Un mes posterior a la vacunación, > 99 % de los sujetos resultaron seroprotegidos contra la difteria y el témano y seropositivos frente a pertussis.

Respuesta inmunológica en sujetos sin historia de vacunación previa o con historia de vacunación desconocida

En adolescentes de 11 a 18 años de edad, sin vacunación previa contra la tos ferina y sin vacunación contra la difteria y el témano en

los 5 años anteriores, una dosis de *Boostrix™* indujo una respuesta inmunitaria frente a la tos ferina y todos los sujetos estaban protegidos contra el témano y la difteria.

En los sujetos ≥ 40 años de edad que no habían recibido ninguna vacuna antidipterica o antitetánica en los últimos 20 años (incluidos los que nunca antes habían sido vacunados o cuyos antecedentes de vacunación eran desconocidos), una dosis de *Boostrix™* indujo en la mayoría de los casos una respuesta inmunitaria frente a pertussis y protegió contra témano y difteria.

Fertilidad

Los datos no clínicos obtenidos con *Boostrix™* no revelan riesgos específicos para los seres humanos, según los estudios convencionales sobre el desarrollo embrionario fetal en ratas y conejos, además de los estudios sobre el parto y la toxicidad posnatal en ratas (hasta el final del período de lactancia).

Toxicología y/o farmacología en animales

Los datos preclínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales sobre seguridad y toxicidad.

CARACTERÍSTICAS FARMACÉUTICAS

Lista de ingredientes

Cloruro de sodio, agua para inyección.

Como residuos del proceso de fabricación están presentes las siguientes sustancias: formaldehído, polisorbato 80, glicina.

Incompatibilidades

Boostrix™ no debe mezclarse con otras vacunas en la misma jeringa.

Período de caducidad

La fecha de caducidad de la vacuna se indica en la etiqueta y en el envase.

Precauciones especiales de conservación

Boostrix™ debe conservarse entre +2 °C y +8 °C. Durante el transporte deberán respetarse las condiciones de conservación recomendadas.

La vacuna no debe congelarse. Si se ha congelado, debe desecharse.

Naturaleza y contenido del envase

Boostrix™ se presenta como una suspensión blanca turbia en una ampolla de vidrio de dosis única o jeringa precargada.

Las ampollas y jeringas precargadas están fabricadas con vidrio neutro tipo I, que cumple los Requisitos de la Farmacia Europea.

Instrucciones para el empleo/manejo

Antes de la administración, la vacuna debe agitarse bien para obtener una suspensión blanca turbia y homogénea, e inspeccionarse visualmente para comprobar que no haya ningún material particulado extrano ni ninguna variación del aspecto físico. En caso que se observe alguna de estas circunstancias, la vacuna debe desecharse.

La vacuna debe administrarse inmediatamente después de abrir el envase (no más de 8 horas después de abierto). Todo producto no utilizado o material de desecho debe eliminarse de conformidad con los requisitos locales.

Boostrix e *Infanrix* son marcas comerciales del grupo de compañías GSK.

Version number: GDS09/PI10 / Date of issue:
19 April 2016

© 2017 GSK group of companies

Manufacturer/ Fabricant/ Fabricante:

GlaxoSmithKline Biologicals, s.a.
89, rue de l'Institut - 1330 Rixensart

Belgium

Tel: (32) 2 656 81 11 Fax: (32) 2 656 80 00