

FACHINFORMATION

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Boostrix

Injektionssuspension in einer Fertigspritze

Diphtherie-, Tetanus- und Pertussis (azellulär, aus Komponenten)-Adsorbatimpfstoff (mit reduziertem Antigengehalt)

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Dosis (0,5 ml) enthält:

Diphtherie-Toxoid ¹	mind. 2 Internationale Einheiten (I.E.) (2,5 Lf)
Tetanus-Toxoid ¹	mind. 20 Internationale Einheiten (I.E.) (5 Lf)
<i>Bordetella pertussis</i> -Antigene	
Pertussis-Toxoid ¹	8 Mikrogramm
Filamentöses Hämagglutinin ¹	8 Mikrogramm
Pertactin ¹	2,5 Mikrogramm

¹ adsorbiert an hydratisiertes Aluminiumhydroxid (Al(OH) ₃)	0,3 Milligramm Al ³⁺
und an Aluminiumphosphat (AlPO ₄)	0,2 Milligramm Al ³⁺

Der Impfstoff kann Spuren von Formaldehyd enthalten, das während des Herstellungsprozesses verwendet wird (siehe Abschnitt 4.3).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionssuspension in einer Fertigspritze

Boostrix ist eine trübe, weiße Suspension.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Boostrix ist zur Auffrischimpfung gegen Diphtherie, Tetanus und Pertussis bei Personen ab dem vollendeten vierten Lebensjahr indiziert (siehe Abschnitt 4.2).

Boostrix ist außerdem zum passiven Schutz gegen Pertussis im frühen Säuglingsalter nach mütterlicher Immunisierung während der Schwangerschaft indiziert (siehe Abschnitte 4.2, 4.6 und 5.1).

Die Anwendung von Boostrix sollte gemäß offiziellen Empfehlungen erfolgen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Es wird eine Einzeldosis von 0,5 ml des Impfstoffes empfohlen.

Die Impfung mit Boostrix kann ab einem Alter von 4 Jahren erfolgen.

Die Anwendung von Boostrix sollte gemäß offiziellen Empfehlungen erfolgen bzw. der jeweils üblichen medizinischen Praxis für Auffrischimpfungen mit reduziertem Gehalt an Diphtherie-, Tetanus- und Pertussis-Antigenen entsprechen.

Boostrix kann schwangeren Frauen während des zweiten oder dritten Trimenons der Schwangerschaft gemäß offiziellen Empfehlungen verabreicht werden (siehe Abschnitte 4.1, 4.6 und 5.1).

Boostrix kann außerdem bei Jugendlichen und Erwachsenen mit unbekanntem Impfstatus oder unvollständiger Impfung gegen Diphtherie, Tetanus und Pertussis als Teil einer Impfserie gegen Diphtherie, Tetanus und Pertussis verabreicht werden. Basierend auf Daten bei Erwachsenen werden zwei zusätzliche Dosen mit einem Diphtherie- und Tetanus-Toxoid-haltigen Impfstoff einen und sechs Monate nach der ersten Dosis empfohlen, um die Immunantwort gegen Diphtherie und Tetanus zu maximieren (siehe Abschnitt 5.1).

Bei Personen mit abgeschlossener Tetanusgrundimmunisierung, bei denen eine Auffrischimpfung gegen Diphtherie und Pertussis angezeigt ist, kann im Falle einer Verletzung eine Tetanusprophylaxe mit Boostrix durchgeführt werden. Die gleichzeitige Verabreichung eines Tetanus-Immunglobulins sollte gemäß offiziellen Empfehlungen erfolgen.

Zur Aufrechterhaltung des Impfschutzes sollten Auffrischimpfungen gegen Diphtherie, Tetanus und Pertussis gemäß offiziellen Empfehlungen (üblicherweise alle zehn Jahre) erfolgen.

Kinder und Jugendliche

Zur Sicherheit und Wirksamkeit von Boostrix bei Kindern im Alter von unter 4 Jahren liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Boostrix ist tief intramuskulär zu injizieren, vorzugsweise in den M. deltoideus (siehe auch Abschnitt 4.4).

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe, einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile oder Formaldehyd.

Überempfindlichkeitsreaktionen nach einer früheren Verabreichung von Diphtherie-, Tetanus- oder Pertussis-Impfstoffen.

Boostrix ist kontraindiziert, wenn bei der zu impfenden Person innerhalb von sieben Tagen nach einer früheren Impfung mit einem Impfstoff mit Pertussiskomponente eine Enzephalopathie unbekannter Ätiologie aufgetreten ist. Unter diesen Umständen sollte eine Impfung gegen Pertussis ausgesetzt und die Immunisierung mit Diphtherie- und Tetanus-Impfstoffen vorgenommen werden.

Personen, bei denen es nach einer früheren Impfung gegen Diphtherie und/oder Tetanus zu einer passageren Thrombozytopenie oder zu neurologischen Komplikationen (Krampfanfälle, hypoton-hyporesponsive Episoden, siehe Abschnitt 4.4) gekommen ist, sollten nicht mit Boostrix geimpft werden.

Wie bei anderen Impfstoffen sollte die Impfung mit Boostrix bei Personen, die an einer akuten, schweren, mit Fieber einhergehenden Erkrankung leiden, auf einen späteren Zeitpunkt verschoben werden. Ein banaler Infekt stellt keine Kontraindikation für eine Impfung dar.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Der Impfung sollte eine Anamneseerhebung (unter besonderer Berücksichtigung früherer Impfungen und eventuell aufgetretener unerwünschter Ereignisse) vorausgehen.

Trat eines der folgenden Ereignisse im zeitlichen Zusammenhang mit der Verabreichung eines Impfstoffes mit Pertussiskomponente auf, ist die Entscheidung über die Verabreichung eines Impfstoffes mit Pertussiskomponente sorgfältig abzuwägen:

- Temperaturerhöhung auf $\geq 40,0$ °C innerhalb von 48 Stunden nach der Impfung ohne andere erkennbare Ursachen,
- Kollaps oder schockähnlicher Zustand (hypoton-hyporesponsive Episoden) innerhalb von 48 Stunden nach der Impfung,
- anhaltendes, nicht zu beruhigendes Schreien über drei Stunden oder länger innerhalb

von 48 Stunden nach der Impfung,
- Krampfanfälle mit oder ohne Fieber innerhalb von drei Tagen nach der Impfung.
In bestimmten Situationen wie z. B. bei hoher Pertussisinzidenz kann der potentielle Nutzen einer Impfung gegenüber den möglichen Risiken überwiegen.

Wenn bei einem Kind eine ernsthafte neurologische Erkrankung zum ersten Mal auftritt oder eine progrediente, schwerwiegende neurologische Erkrankung vorliegt, sollten wie bei jeder Impfung Nutzen und Risiko einer Immunisierung mit Boostrix gegenüber einem Aufschub dieser Impfung sorgfältig abgewogen werden.

Wie bei allen injizierbaren Impfstoffen sollten für den seltenen Fall einer anaphylaktischen Reaktion nach Verabreichung des Impfstoffes stets entsprechende medizinische Behandlungs- und Überwachungsmöglichkeiten sofort verfügbar sein.

Bei Personen mit Thrombozytopenie (siehe Abschnitt 4.3) oder einer Blutgerinnungsstörung ist Boostrix mit Vorsicht zu verabreichen, da es bei diesen Personen nach intramuskulärer Injektion zu Blutungen kommen kann. Der Impfstoff kann diesen Personen subkutan verabreicht werden, wenn dies in Übereinstimmung mit offiziellen Empfehlungen erfolgt. Bei beiden Verabreichungswegen ist mindestens zwei Minuten lang fester Druck (ohne zu reiben) auf die Injektionsstelle auszuüben.

BOOSTRIX DARF UNTER KEINEN UMSTÄNDEN INTRAVASAL VERABREICHT WERDEN.

Krampfanfälle in der Eigen- oder Familienanamnese sowie unerwünschte Ereignisse nach DTP-Impfung in der Familienanamnese stellen keine Kontraindikation dar.

Eine Infektion mit dem humanen Immunodefizienz-Virus (HIV-Infektion) wird nicht als Kontraindikation für eine Impfung betrachtet. Bei immunsupprimierten Patienten kann es jedoch zu einer Einschränkung bzw. zum Ausbleiben der erwarteten Immunreaktion kommen.

Besonders bei Jugendlichen kann es als psychogene Reaktion auf die Nadelinjektion nach oder sogar vor einer Impfung zu einer Synkope (Ohnmacht) kommen. Diese kann während der Erholungsphase von verschiedenen neurologischen Symptomen wie vorübergehende Sehstörung, Parästhesie und tonisch-klonische Bewegungen der Gliedmaßen begleitet sein. Es ist wichtig, Maßnahmen zu ergreifen, um Verletzungen durch die Ohnmacht zu verhindern. Wie bei jedem Impfstoff wird möglicherweise nicht bei allen Geimpften eine schützende Immunantwort erzielt.

Sonstige Bestandteile

Dieser Impfstoff enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Dosis, d. h. er ist nahezu „natriumfrei“.

Rückverfolgbarkeit

Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, müssen die Bezeichnung des Arzneimittels und die Chargenbezeichnung des angewendeten Arzneimittels eindeutig dokumentiert werden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen Anwendung mit anderen Impfstoffen oder Immunglobulinen

Boostrix kann gleichzeitig mit einem humanen Papillomvirus-Impfstoff verabreicht werden, ohne dass es zu einer klinisch relevanten Beeinträchtigung der Antikörperantwort auf eine der in beiden Impfstoffen enthaltenen Komponenten kommt.

Boostrix kann gleichzeitig mit Meningokokken-Serogruppen-A-, C-, W-135- und Y-Konjugatimpfstoffen (MenACWY) verabreicht werden. Klinische Studien bei Personen im Alter von 9 bis 25 Jahren zeigten, dass die Immunantworten auf die Tetanus-, Diphtherie- und

Meningokokken- Antigene nicht beeinflusst wurden. Für die Pertussis-Antigene wurden niedrigere geometrische Mittelwertkonzentrationen (GMCs) beobachtet. Diese Daten weisen jedoch nicht auf eine klinisch relevante Beeinträchtigung hin.

Boostrix kann gleichzeitig mit nicht-adjuvantierten, inaktivierten, saisonalen Grippeimpfstoffen verabreicht werden. Bei gleichzeitiger Anwendung von Boostrix mit einem trivalenten, inaktivierten Grippeimpfstoff bei Personen im Alter zwischen 19 und 64 Jahren zeigten klinische Daten, dass die Immunantworten auf die Tetanus-, Diphtherie-, Pertussis-Toxoid (PT)- und Influenza-Antigene nicht beeinflusst wurden. Niedrigere GMCs wurden für die Pertussis-Antigene filamentöses Hämagglutinin (FHA) und Pertactin (PRN) beobachtet. Diese Daten weisen jedoch nicht auf eine klinisch relevante Beeinträchtigung hin. Es wurden keine Unterschiede in einer vordefinierten explorativen Kohorte beobachtet, wenn die Impfstoffe gleichzeitig oder getrennt bei Personen im Alter von 65 Jahren und älter verabreicht wurden.

Boostrix kann gleichzeitig mit einem Herpes-Zoster-Totimpfstoff verabreicht werden. Klinische Daten von Personen im Alter von 50 Jahren und älter zeigten, dass die Immunantworten auf die Tetanus-, Diphtherie-, PT-, FHA- und Herpes-Zoster-Antigene nicht beeinflusst wurden. Für das PRN-Antigen wurden niedrigere GMCs beobachtet. Diese Daten weisen jedoch nicht auf eine klinisch relevante Beeinträchtigung hin.

Die gleichzeitige Verabreichung von Boostrix mit anderen Impfstoffen oder mit Immunglobulinen ist nicht untersucht worden. Es ist unwahrscheinlich, dass eine gleichzeitige Verabreichung mit anderen inaktivierten Impfstoffen oder Immunglobulinen zu einer klinisch relevanten Beeinträchtigung der Immunantwort führt.

Falls erforderlich, kann Boostrix entsprechend der allgemein anerkannten Impfpraxis und gemäß offiziellen Empfehlungen gleichzeitig mit anderen Impfstoffen oder mit Immunglobulinen in verschiedene Gliedmaßen verabreicht werden.

Anwendung unter immunsuppressiver Therapie

Wie bei anderen Impfstoffen wird möglicherweise bei Patienten unter immunsuppressiver Therapie keine ausreichende Immunantwort erzielt.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Boostrix kann während des zweiten oder dritten Trimenons der Schwangerschaft gemäß offiziellen Empfehlungen verabreicht werden.

Zu Daten zur Vorbeugung von Pertussis bei Säuglingen von Müttern, die während der Schwangerschaft geimpft wurden, siehe Abschnitt 5.1.

Daten zur Sicherheit aus einer randomisierten, kontrollierten klinischen Prüfung (341 Schwangerschaftsverläufe) sowie aus einer prospektiven Beobachtungsstudie (793 Schwangerschaftsverläufe), in denen Boostrix schwangeren Frauen während des dritten Trimenons verabreicht wurde, zeigten keine mit den Impfungen in Zusammenhang stehenden, nachteiligen Auswirkungen auf die Schwangerschaft oder auf die Gesundheit des Fetus bzw. neugeborenen Kindes.

Es sind keine Daten zur Sicherheit aus prospektiven klinischen Prüfungen zur Verabreichung von Boostrix oder Boostrix Polio während des ersten und zweiten Trimenons der Schwangerschaft verfügbar.

Daten aus einer passiven Überwachung, in der schwangere Frauen während des zweiten und dritten Trimenons mit Boostrix oder Boostrix Polio (Tdpa-IPV-Impfstoff) geimpft worden sind, zeigten keine mit den Impfungen in Zusammenhang stehenden, nachteiligen Auswirkungen auf die Schwangerschaft oder auf die Gesundheit des Fetus bzw. neugeborenen Kindes.

Wie bei anderen inaktivierten Impfstoffen ist eine Schädigung des Fetus nach einer Impfung mit Boostrix in keinem Trimenon der Schwangerschaft zu erwarten.

Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Wirkungen in Bezug auf die Schwangerschaft, die embryonale/fetale Entwicklung, die Geburt oder die postnatale Entwicklung (siehe Abschnitt 5.3).

Stillzeit

Die Auswirkung einer Verabreichung von Boostrix während der Stillzeit wurde nicht untersucht. Dennoch sollte kein Risiko für den gestillten Säugling zu erwarten sein, da Boostrix Toxoide oder inaktivierte Antigene enthält. Vor Verabreichung von Boostrix bei stillenden Frauen sollte eine sorgfältige Nutzen-Risiko-Abwägung durch den Arzt erfolgen.

Fertilität

Es sind keine Humandaten aus prospektiven klinischen Prüfungen verfügbar. Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Wirkungen in Bezug auf die weibliche Fertilität (siehe Abschnitt 5.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Es ist unwahrscheinlich, dass der Impfstoff einen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen hat.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Nebenwirkungsprofils

Das in Tabelle 1 aufgezeigte Nebenwirkungsprofil basiert auf Daten aus klinischen Prüfungen, in denen Boostrix bei 839 Kindern (im Alter von 4 bis 8 Jahren) und bei 1 931 Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern (im Alter von 10 bis 76 Jahren) verabreicht worden ist.

Die am häufigsten nach der Impfung mit Boostrix in beiden Gruppen beobachteten Ereignisse waren Lokalreaktionen an der Injektionsstelle (Schmerzen, Rötung und Schwellung), die in jeder Studie von 23,7 bis 80,6 % der Personen berichtet wurden. Diese Ereignisse traten meist innerhalb von 48 Stunden nach der Impfung auf. Alle Lokalreaktionen klangen folgenlos ab.

Tabellarische Liste der Nebenwirkungen

Die Häufigkeit der berichteten Nebenwirkungen ist wie folgt:

Sehr häufig:	($\geq 1/10$)
Häufig:	($\geq 1/100$, $< 1/10$)
Gelegentlich:	($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$)
Selten:	($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$)
Sehr selten:	($< 1/10\,000$)

Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

- **Klinische Studien**

Tabelle 1: Nebenwirkungen, die in klinischen Studien mit Boostrix berichtet wurden

<i>Systemorganklasse</i>	<i>Häufigkeit</i>	<i>Nebenwirkungen</i>	
		<i>Kinder im Alter von 4 bis 8 Jahren (N = 839)</i>	<i>Personen im Alter von 10 bis 76 Jahren (N = 1 931)</i>
<i>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</i>	Gelegentlich	Infektion der oberen Atemwege	Infektion der oberen Atemwege, Pharyngitis
<i>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</i>	Gelegentlich		Lymphadenopathie
<i>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</i>	Häufig	Appetitlosigkeit	
<i>Psychiatrische Erkrankungen</i>	Sehr häufig	Reizbarkeit	
<i>Erkrankungen des Nervensystems</i>	Sehr häufig	Schläfrigkeit	Kopfschmerzen
	Häufig	Kopfschmerzen	Schwindel
	Gelegentlich	Aufmerksamkeitsstörungen	Synkope
<i>Augenerkrankungen</i>	Gelegentlich	Konjunktivitis	
<i>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</i>	Gelegentlich		Husten
<i>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</i>	Häufig	Durchfall, Erbrechen, gastrointestinale Beschwerden	Übelkeit, gastrointestinale Beschwerden
	Gelegentlich		Durchfall, Erbrechen
<i>Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes</i>	Gelegentlich	Hautausschlag	Hyperhidrose, Pruritus, Hautausschlag
<i>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen</i>	Gelegentlich		Arthralgie, Myalgie, Gelenksteife, Steifheit der Skelettmuskulatur
<i>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</i>	Sehr häufig	Reaktionen an der Injektionsstelle (wie Rötung und/oder Schwellung), Schmerzen an der Injektionsstelle, Müdigkeit	Reaktionen an der Injektionsstelle (wie Rötung und/oder Schwellung), Unwohlsein, Müdigkeit, Schmerzen an der Injektionsstelle

	Häufig	Fieber $\geq 37,5$ °C, einschließlich Fieber $> 39,0$ °C, ausgedehnte Schwellung der Extremität, an der die Impfung vorgenommen wurde (manchmal unter Einbeziehung des angrenzenden Gelenks)	Fieber $\geq 37,5$ °C, Reaktionen an der Injektionsstelle (wie Verhärtung und steriler Abszess an der Injektionsstelle)
	Gelegentlich	Andere Reaktionen an der Injektionsstelle (wie Verhärtung), Schmerzen	Fieber $> 39,0$ °C, grippeähnliche Beschwerden, Schmerzen

Reaktogenität nach wiederholter Impfung

Daten von 146 Personen deuten darauf hin, dass es zu einem geringen Anstieg der lokalen Reaktogenität (Schmerz, Rötung, Schwellung) bei wiederholter Impfung von Erwachsenen im Alter von über 40 Jahren (entsprechend dem Impfschema von 0, 1, 6 Monaten) kommen könnte.

Daten deuten darauf hin, dass bei Personen, die im Kindesalter eine Grundimmunisierung mit einem Diphtherie-Tetanus-Pertussis-Impfstoff erhalten haben, eine zweite Auffrischimpfung zu einem Anstieg der lokalen Reaktogenität führen kann.

• **Anwendungserfahrung nach der Markteinführung**

Da diese Ereignisse spontan berichtet wurden, ist eine verlässliche Abschätzung der Häufigkeit nicht möglich.

Tabelle 2: Nebenwirkungen, die während der Anwendung von Boostrix nach der Markteinführung berichtet wurden

<i>Systemorganklasse</i>	<i>Häufigkeit</i>	<i>Nebenwirkungen</i>
<i>Erkrankungen des Immunsystems</i>	unbekannt	Allergische Reaktionen einschließlich anaphylaktische und anaphylaktoide Reaktionen
<i>Erkrankungen des Nervensystems</i>	unbekannt	Hypoton-hyporesponsive Episoden, Krampfanfälle (mit oder ohne Fieber)
<i>Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes</i>	unbekannt	Urtikaria, Angioödem
<i>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</i>	unbekannt	Asthenie

Sehr selten ist über Erkrankungen des zentralen oder peripheren Nervensystems, einschließlich aufsteigender Lähmungen bis hin zur Atemlähmung (z. B. Guillain-Barré-Syndrom), nach Verabreichung von Tetanus-Toxoid-haltigen Impfstoffen berichtet worden.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels.

Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Impfstoffe und biomedizinische Arzneimittel, Paul-Ehrlich-Institut, Paul-Ehrlich- Str. 51-59, 63225 Langen, Tel: +49 6103 77 0, Fax: +49 6103 77 1234, Website: www.pei.de, anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Während der Anwendung nach der Markteinführung wurden Fälle von Überdosierung berichtet. Die unerwünschten Ereignisse, die nach einer Überdosierung berichtet wurden, waren vergleichbar mit denen, die nach Verabreichung der empfohlenen Impfstoff-Dosis berichtet wurden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Bakterielle Impfstoffe, Pertussis-Impfstoffe,
ATC-Code: J07AJ52

Immunantwort

Ungefähr einen Monat nach der Auffrischimpfung mit Boostrix konnten folgende Seroprotektions-/ Seropositivitätsraten festgestellt werden (Tabelle 3).

Tabelle 3: Immunantwort bei Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen

Antigen	Immunantwort ⁽¹⁾	Erwachsene und Jugendliche ab einem Alter von zehn Jahren ATP ⁽²⁾ N = 1 694	Kinder ab einem Alter von vier Jahren ATP ⁽²⁾ N = 415
		(geimpfte Personen in %)	(geimpfte Personen in %)
Diphtherie-Toxoid	≥ 0,1 I.E./ml	97,2 %	99,8 %
Tetanus-Toxoid	≥ 0,1 I.E./ml	99,0 %	100,0 %
Pertussis			
Pertussis-Toxoid	≥ 5 ELISA E/ml	97,8 %	99,0 %
Filamentöses Hämagglutinin		99,9 %	100,0 %
Pertactin		99,4 %	99,8 %

⁽¹⁾ Immunantwort: Eine Konzentration der Antikörper gegen Diphtherie und Tetanus von ≥ 0,1 I.E./ml zum angegebenen Zeitpunkt wurde als Seroprotektion betrachtet, eine Konzentration der Antikörper gegen Pertussis von ≥ 5 ELISA E/ml als Seropositivität.

⁽²⁾ ATP: According to protocol (gemäß dem Studienprotokoll) – dies schließt alle geeigneten Personen ein, die eine einzelne Auffrischimpfung mit Boostrix erhalten hatten und für die Immunogenitätsdaten für mindestens ein Antigen zum angegebenen Zeitpunkt verfügbar waren.

N = Mindestzahl an Personen mit verfügbaren Daten für jedes Antigen.

Bei Jugendlichen und Erwachsenen haben vergleichende Studien gezeigt, dass einen Monat nach der Impfung mit Boostrix die Diphtherie-Antikörperspiegel vergleichbar waren mit denen nach Impfung mit Td-Impfstoffen für Erwachsene, die den gleichen Antigengehalt wie Boostrix haben. Die Tetanus-Antikörperspiegel waren mit Boostrix niedriger als nach Impfung mit Td-Impfstoffen für Erwachsene.

Wie auch bei anderen Td-Impfstoffen für Erwachsene beobachtet, induziert Boostrix bei Kindern und Jugendlichen höhere Diphtherie- und Tetanus-Antikörperspiegel als bei Erwachsenen.

Persistenz der Immunantwort

3 bis 3,5 Jahre, 5 bis 6 Jahre und 10 Jahre nach einer ersten Impfung mit Boostrix konnten folgende Seroprotektions-/Seropositivitätsraten bei den Personen festgestellt werden, die gemäß dem Studienprotokoll (ATP¹) geimpft worden waren (Tabelle 4).

Tabelle 4: Persistenz der Immunantwort bei Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen

Antigen	Immunantwort ⁽²⁾	Erwachsene und Jugendliche ab einem Alter von zehn Jahren (geimpfte Personen in %)						Kinder ab einem Alter von vier Jahren (geimpfte Personen in %)	
		Persistenz nach 3 bis 3,5 Jahren		Persistenz nach 5 Jahren		Persistenz nach 10 Jahren		Persistenz nach 3 bis 3,5 Jahren	Persistenz nach 5 bis 6 Jahren
		Erwachsene ⁽³⁾ N = 309	Jugendliche ⁽³⁾ N = 261	Erwachsene ⁽³⁾ N = 232	Jugendliche ⁽³⁾ N = 250	Erwachsene ⁽³⁾ N = 158	Jugendliche ⁽³⁾ N = 74	N = 118	N = 68
Diphtherie-Toxoid	≥ 0,1 I.E./ml	71,2 %	91,6 %	84,1 %	86,8 %	64,6 %	82,4 %	97,5 %	94,2 %
	≥ 0,016 I.E./ml ⁽⁴⁾	97,4 %	100 %	94,4 %	99,2 %	89,9 %	98,6 %	100 %	Nicht bestimmt
Tetanus-Toxoid	≥ 0,1 I.E./ml	94,8 %	100 %	96,2 %	100 %	95,0 %	97,3 %	98,4 %	98,5 %
Pertussis	≥ 5 ELISA E/ml	90,6 %	81,6 %	89,5 %	76,8 %	85,6 %	61,3 %	58,7 %	51,5 %
Pertussis-Toxoid		100 %	100 %	100 %	100 %	99,4 %	100 %	100 %	100 %
Filamentöses Hämagglutinin		94,8 %	99,2 %	95,0 %	98,1 %	95,0 %	96,0 %	99,2 %	100 %
Pertactin									

⁽¹⁾ ATP: According to protocol (gemäß dem Studienprotokoll) – dies schließt alle geeigneten Personen ein, die eine einzelne Auffrischimpfung mit Boostrix erhalten hatten und für die Immunogenitätsdaten für mindestens ein Antigen zum angegebenen Zeitpunkt verfügbar waren.

⁽²⁾ Immunantwort: Eine Konzentration der Antikörper gegen Diphtherie und Tetanus von ≥ 0,1 I.E./ml zum angegebenen Zeitpunkt wurde als Seroprotektion betrachtet, eine Konzentration der Antikörper gegen Pertussis von ≥ 5 ELISA E/ml als Seropositivität.

⁽³⁾ Die Angaben „Erwachsene“ und „Jugendliche“ beziehen sich auf das Alter der Personen zum Zeitpunkt der ersten Impfung mit Boostrix.

⁽⁴⁾ Anteil an Personen mit Antikörperkonzentrationen, die mit einem Schutz gegen die Erkrankung verbunden werden (≥ 0,1 I.E./ml mittels ELISA oder ≥ 0,016 I.E./ml mittels *In-vitro*-Verzellen-Neutralisationstest).

N = Mindestzahl an Personen mit verfügbaren Daten für jedes Antigen.

Schutzwirkung gegen Pertussis

Die in Boostrix enthaltenen Pertussis-A Antigene sind integraler Bestandteil des azellulären Pertussis- Kombinationsimpfstoffes für Kinder (Infanrix), für den die protektive Wirksamkeit nach Grundimmunisierung in einer Haushaltskontaktstudie nachgewiesen wurde. Nach Impfung mit Boostrix sind die Antikörpertiter für alle drei Pertussiskomponenten höher als die, die während der Haushaltskontaktstudie beobachtet wurden. Obwohl das Ausmaß und die Dauer des durch den Impfstoff erreichten Schutzes nicht bestimmt wurden, ist nach Impfung mit Boostrix, ausgehend von diesen Ergebnissen, von einer Schutzwirkung gegen Pertussis auszugehen.

Passiver Schutz gegen Pertussis bei Säuglingen (im Alter von unter 3 Monaten) von Müttern, die während der Schwangerschaft geimpft wurden

In einer randomisierten, Placebo-kontrollierten Crossover-Studie wurden bei der Entbindung im Nabelschnurblut von Säuglingen geboren von Müttern, die in der 27. bis 36.

Schwangerschaftswoche mit Boostrix geimpften wurden (dTpa-Gruppe; N = 291), höhere Antikörperkonzentrationen gegen Pertussis nachgewiesen als bei Säuglingen von Müttern, die Placebo erhalten hatten (Kontrollgruppe; N = 292). Die geometrischen mittleren Antikörperkonzentrationen im Nabelschnurblut gegen die Pertussis-Antigene PT, FHA und PRN betrugen 46,9, 366,1 und 301,8 IE/ml in der dTpa-Gruppe und 5,5, 22,7 und 14,6 IE/ml in der Kontrollgruppe. Dies entspricht 8-, 16- und 21-mal höhere Antikörpertiter im Nabelschnurblut von Säuglingen geboren von geimpften Müttern im Vergleich zur Kontrollgruppe. Diese Antikörpertiter können einen passiven Schutz gegen Pertussis bieten, wie durch Beobachtungsstudien zur Wirksamkeit gezeigt wurde.

Immunogenität bei Säuglingen und Kleinkindern von Müttern, die während der Schwangerschaft geimpft wurden

Die Immunogenität von Infanrix hexa (Diphtherie-, Tetanus-, Pertussis-, Hepatitis-B-, inaktivierter Poliomyelitis-, *Haemophilus-influenzae*-Typ-b-Konjugat-Impfstoff) bei Säuglingen und Kleinkindern von gesunden Müttern, die in der 27. bis 36. Schwangerschaftswoche mit Boostrix geimpft wurden, wurde in zwei klinischen Studien untersucht.

Infanrix hexa wurde den Säuglingen gleichzeitig mit einem 13-valenten Pneumokokken-Konjugat- Impfstoff im Rahmen der Grundimmunisierung verabreicht (n = 268). Dieselben Säuglinge bzw. Kleinkinder erhielten Infanrix hexa im Alter von 11 bis 18 Monaten als Auffrischimpfung (n = 229).

Nach der Grundimmunisierung und nach der Auffrischimpfung zeigten immunologische Daten keine klinisch relevante Beeinträchtigung der Immunantworten von Säuglingen und Kleinkindern auf die Diphtherie-, Tetanus-, Hepatitis-B-, inaktivierten Poliomyelitis-, *Haemophilus-influenzae*-Typ-b- oder Pneumokokken-Antigene durch die Impfung der Mütter mit Boostrix.

Es wurden niedrigere Antikörperkonzentrationen gegen Pertussis-Antigene nach der Grundimmunisierung (PT, FHA und PRN) und nach der Auffrischimpfung (PT, FHA) bei Säuglingen und Kleinkindern von Müttern, die während der Schwangerschaft mit Boostrix geimpft wurden, beobachtet. Die Steigerung der Anti-Pertussis-Antikörperkonzentrationen vom Zeitpunkt vor der Auffrischimpfung bis 1 Monat nach der Auffrischimpfung lag bei Säuglingen und Kleinkindern sowohl von Müttern, die mit Boostrix geimpft wurden, als auch von Müttern, die mit Placebo geimpft wurden, im gleichen Bereich. Dies zeigt ein wirksames Priming des Immunsystems. In Ermangelung von Korrelaten für den Schutz gegen Pertussis muss die klinische Relevanz dieser Beobachtungen noch vollständig verstanden werden. Aktuelle epidemiologische Daten zur Erkrankung mit Pertussis nach der Durchführung maternalen Immunisierung mit dTpa lassen jedoch keine klinische Relevanz dieser immunologischen Beeinträchtigung erkennen.

Wirksamkeit beim Schutz gegen Pertussis bei Säuglingen von Müttern, die während der Schwangerschaft geimpft wurden

Die Wirksamkeit der Impfstoffe Boostrix oder Boostrix Polio wurde in drei Beobachtungsstudien im Vereinigten Königreich, in Spanien und Australien untersucht. Der Impfstoff wurde im dritten Trimenon der Schwangerschaft verabreicht, um Säuglinge im Alter von unter drei Monaten gegen Pertussis im Rahmen eines maternalen Impfprogramms zu schützen.

Details zum jeweiligen Studiendesign und zu den Ergebnissen sind in Tabelle 5 aufgeführt.

Tabelle 5: Wirksamkeit gegen Pertussis bei Säuglingen im Alter von unter 3 Monaten von Müttern, die während des dritten Trimenons der Schwangerschaft mit Boostrix bzw. Boostrix Polio geimpft wurden:

Studienort	Impfstoff	Studiendesign	Wirksamkeit der Impfung
Vereinigtes Königreich	Boostrix Polio	Retrospektive Screening-Methode	88 % (95 % KI: 79; 93)
Spanien	Boostrix	Prospektiv gematchte Fall-Kontroll-Studie	90,9 % (95 % KI: 56,6; 98,1)
Australien	Boostrix	Prospektiv gematchte Fall-Kontroll-Studie	69 % (95 % KI: 13; 89)

KI: Konfidenzintervall

Wenn die Impfung der Mutter innerhalb von zwei Wochen vor der Entbindung erfolgt, kann die Wirksamkeit des Impfstoffes beim Säugling niedriger sein als in der Tabelle angegeben.

Immunantwort nach einer wiederholten Impfung mit Boostrix

Die Immunogenität von Boostrix, verabreicht 10 Jahre nach einer vorhergehenden Auffrischimpfung mit Diphtherie-Tetanus-Pertussis-Impfstoffen mit reduziertem Antigengehalt, wurde untersucht. Einen Monat nach der Impfung hatten > 99 % der Probanden seroprotektive Antikörpertiter gegen Diphtherie und Tetanus und waren seropositiv gegenüber Pertussis.

Immunantwort bei Personen ohne vorherige Impfung oder mit unbekannter Impfhistorie

Nach Verabreichung einer Dosis Boostrix bei 83 Jugendlichen im Alter von 11 bis 18 Jahren ohne vorausgegangene Impfung gegen Pertussis und ohne Impfung gegen Diphtherie und Tetanus in den vorangegangenen 5 Jahren, erreichten alle Probanden seroprotektive Antikörpertiter gegen Tetanus und Diphtherie. Die Seropositivitätsraten nach einer Dosis reichten von 87 % bis 100 % für die verschiedenen Pertussis-Antigene.

Nach Verabreichung einer Dosis Boostrix bei 139 Erwachsenen im Alter von 40 Jahren und älter, die in den vorangegangenen 20 Jahren keinen Diphtherie- oder Tetanus-Toxoid-haltigen Impfstoff erhalten hatten, waren mehr als 98,5 % der Erwachsenen seropositiv gegenüber allen drei Pertussis-Antigenen und 81,5 % erreichten gegen Diphtherie sowie 93,4 % gegen Tetanus seroprotektive Antikörpertiter. Nach Verabreichung von zwei zusätzlichen Dosen einen und sechs Monate nach der ersten Dosis war die Seropositivitätsrate 100 % für alle drei Pertussis-Antigene und die Seroprotektionsrate 99,3 % für Diphtherie und 100 % für Tetanus.

Immunantwort und Sicherheitsprofil bei Personen unter aktiver Behandlung von obstruktiven Atemwegserkrankungen

Die Sicherheit und Immunogenität von Boostrix wurden in einer deskriptiven Metaanalyse-Studie bewertet, in der Daten von 222 mit Boostrix geimpften Probanden im Alter von 18 Jahren und älter, die sich in einer aktiven Behandlung einer obstruktiven Atemwegserkrankung wie Asthma oder chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) befanden, kombiniert wurden. Einen Monat nach der Boostrix-Impfung betrugen die Immunantworten gegen Diphtherie- und Tetanus-Antigene bezogen auf die seroprotektiven Raten ($\geq 0,1$ I.E./ml) 89,0 % bzw. 97,2 % und gegen Pertussis bezogen auf die Booster-Antworten 78,3 % gegen Pertussis-Toxoid [PT], 96,1 % gegen filamentöses Hämagglutinin [FHA] und 92,2 % gegen Pertaktin [PRN]. Diese Ergebnisse stimmen mit den Immunantworten überein, die in der allgemeinen erwachsenen Bevölkerung bei einem ähnlichen Sicherheitsprofil erreicht wurden.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Eine Untersuchung der pharmakokinetischen Eigenschaften ist bei Impfstoffen nicht erforderlich.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Reproduktionstoxikologie

Fertilität

Basierend auf den konventionellen Studien zur weiblichen Fertilität bei Ratten und Kaninchen lassen die mit Boostrix erhaltenen präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

Schwangerschaft

Basierend auf den konventionellen Studien zur embryo-fetalen Entwicklung bei Ratten und Kaninchen sowie zur Geburt und postnatalen Toxizität (bis zum Ende der Stillzeit) bei Ratten lassen die mit Boostrix erhaltenen präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

Toxikologie bei Tieren und/oder Pharmakologie

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheit und Toxizität lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriumchlorid

Wasser für Injektionszwecke Adjuvanzien siehe Abschnitt 2.

6.2 Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

4 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2 °C – 8 °C).

Stabilitätsdaten zeigen, dass Boostrix 7 Tage lang bei Temperaturen von bis zu 37 °C stabil ist. Am Ende dieses Zeitraums sollte Boostrix verwendet worden sein oder entsorgt werden. Diese Daten sind nur dazu bestimmt, dem medizinischen Fachpersonal eine Anleitung bei vorübergehenden Temperaturabweichungen zu geben.

Nicht einfrieren.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

0,5 ml Suspension in einer Fertigspritze (Glas Typ I) mit Kolbendichtungsstopfen (Butylgummi) mit oder ohne Nadeln/Kanülen in Packungsgrößen zu 1, 10, 20, 25 und 50.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Vor Gebrauch sollte der Impfstoff Raumtemperatur erreichen und gut geschüttelt werden, bis eine homogene, trüb-weiße Suspension entsteht. Der Impfstoff ist vor der Verabreichung per Augenschein auf Fremdpartikel und/oder physikalische Veränderungen zu untersuchen. Falls solche Abweichungen beobachtet werden, darf der Impfstoff nicht verabreicht werden.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

EMRA-MED Arzneimittel GmbH

Otto-Hahn-Straße 11

D-22946 Trittau

Telefon: (04154) 806-0

Telefax: (04154) 806-354

8. ZULASSUNGSNUMMER

PEI.H.11988.01.1

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

10.05.2019

10. STAND DER INFORMATION

April 2023

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

12. IN DEUTSCHLAND VERFÜGBARE PACKUNGSGRÖSSEN

1 Fertigspritze (ohne Nadel/Kanüle)

10 Fertigspritzen (ohne Nadeln/Kanülen)