RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Seringue préremplie :
Boostrix suspension injectable en seringue préremplie
Vaccin (adsorbé, contenu réduit en antigènes) diphtérique, tétanique, coquelucheux (composant acellulaire).

Flacon :
Boostrix suspension injectable
Vaccin (adsorbé, contenu réduit en antigènes) diphtérique, tétanique, coquelucheux (composant acellulaire).

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

1 dose (0,5 ml) contient :

Toxoïde diphtérique [1]..... pas moins de 2 Unités Internationales (UI) (2,5 Lf)
Toxoïde tétanique [1]..... pas moins de 20 Unités Internationales (UI) (5 Lf)
Antigènes de *Bordetella pertussis* :
Toxoïde de la coqueluche [1].....8 microgrammes
Hémagglutinine filamenteuse [1].....8 microgrammes
Pertactine [1] ..... 2,5 microgrammes

[1] Adsorbés sur hydroxyde d'aluminium hydraté ($Al(OH)_3$).....0,3 milligramme Al^{3+}
et phosphate d'aluminium ($AlPO_4$)..... 0,2 milligramme Al^{3+}

Ce vaccin peut contenir des traces de formaldéhyde qui a été utilisé au cours du processus de fabrication (voir rubrique 4.3).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Seringue préremplie :
Suspension injectable en seringue préremplie.

Flacon :
Suspension injectable.

Boostrix est une suspension trouble blanche.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Boostrix est indiqué pour la vaccination de rappel contre la diphtérie, le tétanos et la coqueluche des patients âgés de 4 ans et plus (voir rubrique 4.2.).

Boostrix est également indiqué pour la protection passive contre la coqueluche des jeunes nourrissons, après une vaccination maternelle pendant la grossesse (voir rubriques 4.2, 4.6 et 5.1).

L'administration de Boostrix doit se baser sur les recommandations officielles.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Une seule dose de vaccin (0,5 ml) est recommandée.

Boostrix peut être administré à partir de l'âge de 4 ans.

Boostrix devrait être administré en accord avec les recommandations officielles et/ou en accord avec les pratiques médicales locales en vigueur concernant l'usage des vaccins au contenu réduit en antigènes de la diphtérie, du tétanos et de la coqueluche.

Boostrix peut être administré aux femmes enceintes au cours du deuxième ou du troisième trimestre de grossesse, en accord avec les recommandations officielles (voir rubriques 4.1, 4.6 et 5.1).

Boostrix peut également être administré aux adolescents et aux adultes dont le statut vaccinal est inconnu ou incomplet en ce qui concerne la diphtérie, le tétanos et la coqueluche dans le cadre d'une série de vaccinations contre la diphtérie, le tétanos et la coqueluche. Selon les données disponibles pour les adultes, deux doses supplémentaires d'un vaccin contenant des composantes contre la diphtérie et le tétanos sont recommandées un et six mois après la première dose afin de maximaliser la réponse du vaccin contre la diphtérie et le tétanos (voir rubrique 5.1).

Boostrix peut être utilisé en cas de blessures exposant à un risque de tétanos chez les sujets ayant reçu une primovaccination complète avec un vaccin contre le tétanos et pour qui un rappel contre la diphtérie et la coqueluche est indiqué. Des immunoglobulines tétaniques devraient être administrées en même temps, en accord avec les recommandations officielles.

Un rappel de vaccination contre la diphtérie, le tétanos et la coqueluche devrait être effectué aux intervalles préconisés par les recommandations officielles (généralement 10 ans).

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de Boostrix chez les enfants de moins de 4 ans ne sont pas démontrées.

Mode d'administration

Boostrix est destiné à être administré par voie intramusculaire profonde de préférence dans le muscle deltoïde (voir rubrique 4.4.).

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1 ou au formaldéhyde.

Hypersensibilité lors d'une administration antérieure d'un vaccin contre la diphtérie, le tétanos ou la coqueluche.

Boostrix est contre-indiqué si le sujet a présenté une encéphalopathie d'étiologie inconnue survenant dans les 7 jours à la suite d'une vaccination antérieure avec un vaccin contenant un composant coquelucheux. Dans ce cas, la vaccination anticoquelucheuse sera suspendue et la vaccination antidiphtérique et antitétanique sera poursuivie.

Boostrix ne peut pas être administré à des sujets qui ont souffert de thrombocytopénie transitoire ou de complications neurologiques (comme des convulsions ou un épisode d'hypotonie-hyporéactivité, voir rubrique 4.4.) après une vaccination antérieure contre la diphtérie et/ou le tétanos.

Comme pour d'autres vaccins, l'administration de Boostrix sera postposée en cas d'affection fébrile aiguë. La présence d'une infection mineure n'est pas une contre-indication.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

La vaccination doit être précédée d'un examen du dossier médical (notamment en ce qui concerne les vaccinations précédentes et la survenue possible d'effets indésirables).

Si l'un des événements suivants s'est produit en relation temporelle avec une vaccination anti-coquelucheuse, il convient d'examiner attentivement la décision de poursuivre une vaccination comprenant le composant coquelucheux :

- Une température égale ou supérieure à 40,0°C survenue dans les 48 heures après la vaccination et pour laquelle on n'a pas identifié d'autre cause.
- Un état de collapsus ou semblable à un état de choc (épisode d'hypotonie - aréflexie) survenu dans les 48 heures après la vaccination.
- Des pleurs persistants et inconsolables durant trois heures ou plus, survenant dans les 48 heures après la vaccination.
- Des convulsions, avec ou sans fièvre, survenues dans les 3 jours suivant la vaccination.

Dans certaines circonstances, comme une situation d'épidémie de coqueluche, les avantages de la vaccination l'emportent sur les risques éventuels. Comme pour toute vaccination, le rapport bénéfice risque de réaliser une vaccination par Boostrix ou de la reporter, chez un enfant souffrant d'une maladie neurologique sévère qu'elle soit nouvelle ou évolutive doit être évalué avec attention.

Comme pour tout vaccin injectable, une surveillance médicale et l'accès aisé à un traitement médical approprié sont recommandés après administration, au cas où surviendrait une rare réaction anaphylactique.

Boostrix doit être administré avec précaution chez des sujets présentant une thrombocytopénie (voir rubrique 4.3.) ou un trouble de la coagulation an raison du risque de saignement qui peut survenir lors d'une administration intramusculaire. Si cela est conforme aux recommandations officielles, le vaccin peut être administré par voie sous-cutanée à ces patients. Lors des deux modes d'administration, une pression ferme doit être appliquée à l'endroit de l'injection (sans frotter) pendant au moins 2 minutes.

Boostrix ne peut en aucun cas être administré par voie intravasculaire.

Un passé de convulsions fébriles et une anamnèse familiale de crises convulsives ou de réactions secondaires après vaccination DTP ne constituent pas une contre-indication.

Une infection par le virus d'immunodéficience humaine (VIH) n'est pas considérée comme une contre-indication. La réponse immunitaire attendue peut ne pas être obtenue après vaccination de patients immunodéprimés.

Une syncope (évanouissement) peut survenir après toute vaccination, voire même avant, en particulier chez les adolescents, comme réaction psychogène à l'injection avec une aiguille. Ceci peut s'accompagner de plusieurs signes neurologiques comme un trouble transitoire de la vision, des paresthésies et des mouvements tonico-cloniques des membres durant la phase de récupération. Il est important que des mesures soient mises en place afin d'éviter des blessures en cas d'évanouissement.

Comme avec n'importe quel vaccin, une réponse immunitaire protectrice peut ne pas être obtenue chez tous les vaccinés.

Excipients
Ce vaccin contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par dose, c'est-à-dire qu'il est essentiellement "sans sodium".

Traçabilité
Afin d'améliorer la traçabilité des médicaments biologiques, le nom et le numéro de lot du produit administré doivent être clairement enregistrés.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Administration concomitante avec d'autres vaccins ou immunoglobulines

L'administration concomitante de Boostrix avec un vaccin contre le papillomavirus humain n'entraîne pas d'interférence notable avec la réponse anticorps à l'un des composants de ces vaccins.

Boostrix peut être co-administré avec un vaccin conjugué contre les sérogroupes méningococciques A, C, W-135 et Y (MenACWY). Les études cliniques conduites chez des sujets âgés de 9 à 25 ans ont montré que les réponses immunitaires aux antigènes tétaniques, diphtériques et méningococciques n'étaient pas affectées. Des moyennes géométriques des concentrations (*geometric mean concentrations* - GMC) plus faibles ont été observées pour les antigènes coquelucheux ; toutefois, ces données ne suggèrent pas d'interférence cliniquement significative.

Boostrix peut être administré en même temps que des vaccins antigrippaux saisonniers inactivés, non-adjuvantés. Lors de l'administration concomitante de Boostrix et d'un vaccin trivalent inactivé contre la grippe chez des sujets âgés de 19 à 64 ans, les données cliniques ont montré que les réponses immunitaires aux antigènes du tétanos, de la diphtérie, du toxoïde de la coqueluche (PT) et de la grippe n'ont pas été modifiées. Des GMC inférieures ont été observées pour les antigènes de l'hémagglutinine filamenteuse (FHA) et la pertactine (PRN) de la coqueluche. Cependant, ces données ne suggèrent pas d'interférence cliniquement significative. Aucune différence n'a été observée au sein d'une cohorte exploratoire prédéfinie lors de l'administration, concomitante ou non, des vaccins à des sujets âgés de 65 ans et plus.

Boostrix peut être administré en même temps qu'un vaccin non vivant contre le zona. Les données cliniques chez des sujets âgés de 50 ans et plus ont montré que les réponses immunitaires aux antigènes du tétanos, de la diphtérie, du PT, de la FHA et du zona n'ont pas été modifiées. Des GMC inférieures ont été observées pour les antigènes de la PRN. Cependant, ces données ne suggèrent pas d'interférence cliniquement significative.

L'administration concomitante de Boostrix avec d'autres vaccins ou avec des immunoglobulines n'a pas été étudiée. Il est peu probable que l'administration concomitante avec d'autres vaccins inactivés ou immunoglobulines modifie de manière cliniquement significative les réponses immunitaires.

Selon les pratiques vaccinales couramment acceptées et les recommandations, si l'administration concomitante de Boostrix avec d'autres vaccins ou immunoglobulines s'avère nécessaire, les produits doivent être injectés à des sites séparés.

Administration concomitante avec un traitement immunodépresseur

Comme pour d'autres vaccins, une réponse immunologique adéquate peut ne pas être obtenue chez les patients recevant un traitement immunodépresseur.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Boostrix peut être utilisé au cours du deuxième ou du troisième trimestre de grossesse, en accord avec les recommandations officielles.

Pour les données relatives à la prévention de la coqueluche chez les nourrissons nés de femmes vaccinées au cours de la grossesse, voir rubrique 5.1.

Les données de sécurité issues d'un essai clinique randomisé, contrôlé (341 grossesses) et d'une étude observationnelle prospective (793 grossesses) durant laquelle Boostrix a été administré à des femmes enceintes au cours du troisième trimestre de grossesse, n'ont pas révélé d'effet indésirable lié au vaccin, ni sur la grossesse ni sur la santé du fœtus/nouveau-né.

On ne dispose d'aucune donnée de sécurité issue d'études cliniques prospectives portant sur l'utilisation de Boostrix ou de Boostrix Polio pendant le premier et le deuxième trimestre de grossesse.

Les données issues d'une surveillance passive de femmes enceintes exposées à Boostrix ou à Boostrix Polio (vaccin dTpa-IPV) au cours du 2e et du 3e trimestre, n'ont pas révélé d'effet indésirable lié au vaccin, ni sur la grossesse ni sur la santé du fœtus/nouveau-né.

Comme pour d'autres vaccins inactivés, la vaccination par Boostrix n'est pas supposée nuire au fœtus, quel que soit le trimestre de grossesse.

Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères directs ou indirects sur la grossesse, le développement de l'embryon/du fœtus, la parturition ou le développement post-natal (voir rubrique 5.3).

Allaitement

L'effet de l'administration de Boostrix pendant l'allaitement n'a pas été étudié. Cependant, comme Boostrix contient des toxoïdes ou antigènes inactivés, on ne s'attend à aucun risque pour le nourrisson nourri au sein. La balance bénéfice/risque d'administrer Boostrix aux femmes allaitantes doit être soigneusement évaluée par les professionnels de la santé.

Fertilité

On ne dispose d'aucune donnée pour les humains qui soit issue d'études cliniques prospectives. Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères directs ou indirects sur la fertilité féminine (voir rubrique 5.3).

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Il est peu probable que le vaccin ait un effet sur l'aptitude à conduire un véhicule et à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Le profil de sécurité décrit ci-dessous se base sur des données rassemblées lors d'essais cliniques au cours desquels Boostrix a été administré à 839 enfants (de 4 à 8 ans) et à 1.931 adultes, adolescents et enfants (de 10 à 76 ans) (Tableau 1).

Les réactions les plus fréquentes survenant après l'administration de Boostrix aux deux groupes sont des réactions locales au site d'injection (douleur, rougeur et gonflement) signalées chez 23,7 à 80,6 % des patients de chaque étude. Ces réactions sont apparues habituellement dans les 48 heures après vaccination. Toutes ont disparu sans séquelles.

Liste tabulée des effets indésirables

Les effets indésirables rapportés sont recensés en fonction des fréquences définies ci-dessous :

Très fréquent : (≥ 1/10)
Fréquent : (≥ 1/10 et < 1/10)
Peu fréquent : (≥ 1/1000 et < 1/100)
Rare : (≥ 1/10 000 et < 1/1000)
Très rare : (< 1/10 000)

Pour chaque fréquence, les réactions indésirables sont présentées par ordre décroissant de gravité.

- **Essais cliniques :**

Tableau 1 : Effets indésirables rapportés au cours des essais cliniques conduits avec Boostrix

Classes de systèmes d'organes	Fréquence	Effets indésirables	
		Sujets âgés de 4 à 8 ans (N=839)	**Sujets âgés de 10 à 76 ans (N = 1931)**
Infections et infestations	Peu fréquent	infection des voies respiratoires supérieures	infection des voies respiratoires supérieures, pharyngite
Affections hématologiques et du système lymphatique	Peu fréquent		lymphadénopathie
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Fréquent	anorexie	
Affections psychiatriques	Très fréquent	irritabilité	
Affections du système nerveux	Très fréquent	somnolence	céphalées
	Fréquent	céphalées	vertiges
	Peu fréquent	troubles de la concentration	syncope
Affections oculaires	Peu fréquent	conjonctivite	
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Peu fréquent		toux
Affections gastro-intestinales	Fréquent	diarrhée, vomissements, affections gastro-intestinales	nausées, affections gastro-intestinales
	Peu fréquent		diarrhée, vomissements
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Peu fréquent	éruption cutanée	transpiration excessive, prurit, éruption cutanée
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Peu fréquent		arthralgie, myalgie, raideur des articulations, raideur musculo-squelettique
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Très fréquent	réactions au site d'injection (telles que rougeur et/ou gonflement), douleur au site d'injection, fatigue	réactions au site d'injection (telles que rougeur et/ou gonflement), malaise, fatigue, douleur au site d'injection
	Fréquent	pyrexie (fièvre ≥ 37,5°C et jusqu'à > 39,0°C), gonflement important du membre où l'injection a été effectuée (incluant parfois l'articulation adjacente)	pyrexie (fièvre ≥ 37,5° C), réactions au site d'injection (induration au site d'injection, abcès stérile au site d'injection)
	Peu fréquent	autres réactions au site d'injection (comme une induration), douleurs	pyrexie (fièvre > 39,0° C), syndrome pseudo-grippal, douleur

Réactogénicité après l'administration de doses de rappel

Les données recueillies auprès de 146 sujets suggèrent qu'il peut y avoir une légère augmentation de la réactogénicité locale (douleur, rougeur, gonflement) lors de vaccinations répétées selon un schéma 0, 1, 6 mois chez les adultes (âgés de plus de 40 ans).

Les données tendent à démontrer que chez les sujets primo-vaccinés avec DTP dans l'enfance, une deuxième dose de rappel pourrait provoquer une augmentation de la réactogénicité locale.

- **Surveillance post-commercialisation :**

Ces événements ayant été rapportés spontanément, il est impossible d'estimer leur fréquence avec fiabilité.

Tableau 2 : Effets indésirables rapportés avec Boostrix durant la surveillance post-commercialisation

Classes de systèmes d'organes	Fréquence	Effets indésirables
Affections du système immunitaire	indéterminée	réactions allergiques notamment anaphylactiques et anaphylactoïdes
Affections du système nerveux	indéterminée	épisodes d'hypotonie/hyporéactivité, convulsions (avec ou sans fièvre)
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	indéterminée	urticaire, angio-œdème
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	indéterminée	asthénie

Suite à l'administration de vaccins contenant le toxoïde tétanique, de très rares cas d'effets indésirables au niveau du système nerveux central et périphérique, incluant des paralysies ascendantes voire des paralysies respiratoires (ex. syndrome de Guillain-Barré) ont été rapportés.

Déclaration des effets indésirables suspectés
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration :

Belgique
Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé
www.afmps.be
Division Vigilance:
Site internet : www.notifieruneffetindesirable.be
e-mail: adr@fagg-afmps.be

Luxembourg
Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé
Site internet : www.guichet.lu/pharmacovigilance

4.9 Surdosage

Des cas de surdosage ont été rapportés au cours de la surveillance post-commercialisation. Les effets indésirables rapportés et dus au surdosage étaient similaires à ceux rapportés pour l'administration normale du vaccin.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : vaccins bactériens, vaccins coquelucheux code ATC : J07AJ52.

Réponse immunitaire

Environ un mois après la vaccination de rappel avec Boostrix, les taux de séroprotection/séropositivité suivants ont été observés (Tableau 3).

Tableau 3 : Réponse immunitaire chez les enfants, les adolescents et les adultes

Antigène	Réponse [1]	Adultes et adolescents de 10 ans et plus ATP[2] N = 1694 (% de vaccinés)	Enfants de 4 ans et plus ATP[2] N = 415 (% de vaccinés)
Diphtérique	≥ 0,1 UI/ml	97,2 %	99,8 %
Tétanique	≥ 0,1 UI/ml	99,0%	100 %
Coquelucheux Toxoïde pertussique Hémagglutinine filamenteuse Pertactine	≥ 5 U.EL/ml	 97,8 % 99,9 % 99,4 %	 99,0 % 100,0 % 99,8 %

[1] Réponse : là où, au moment spécifié, une concentration en anticorps contre la diphtérie et le tétanos ≥ 0,1 UI/ml était considérée comme séroprotectrice, une concentration en anticorps contre la coqueluche ≥ 5 U.EL/ml était considérée comme induisant une séropositivité.
[2] ATP : selon le protocole – prend en considération tous les sujets admissibles qui ont reçu une seule dose de rappel de Boostrix et pour lesquels des données d'immunogénicité étaient disponibles pour au moins un antigène au moment spécifié.
N = Nombre minimal de sujets avec données disponibles pour chaque antigène.

Chez les adolescents et les adultes, des essais comparatifs ont démontré qu'un mois après vaccination, les taux en anticorps contre la diphtérie sont similaires à ceux obtenus avec les vaccins Td destinés aux adultes ayant le même contenu antigénique que Boostrix. Des taux en anticorps contre le tétanos plus faibles ont été obtenus par comparaison au vaccin Td destiné aux adultes.

Comme avec d'autres vaccins Td destinés aux adultes, des taux supérieurs d'anticorps contre la diphtérie et le tétanos ont été obtenus avec Boostrix chez les enfants et chez les adolescents par rapport à ceux obtenus chez les adultes.

Persistance de la réponse immunitaire

Trois à 3 ans et demi, 5 à 6 ans et 10 ans après une première vaccination avec Boostrix, les taux suivants de séroprotection/séropositivité ont été observés chez les sujets vaccinés selon le protocole (ATP[1]) (Tableau 4).

Tableau 4 : Persistance de la réponse immunitaire chez les enfants, les adolescents et les adultes

Antigène	Réponse[2]	Adultes et adolescents de 10 ans et plus (% vaccinés)						Enfants âgés de 4 ans et plus (% vaccinés)	
		Persistance à 3-3,5 ans		Persistance à 5 ans		Persistance à 10 ans		Persistance à 3-3,5 ans	Persistance à 5-6 ans
		Adulte[3] (N=309)	Adolescent[3] (N=261)	Adulte[3] (N=232)	Adolescent[3] (N=250)	Adulte[3] (N=158)	Adolescent[3] (N=74)	(N=118)	(N=68)
Diphtérique	≥ 0,1 UI/ml	71,2%	91,6%	84,1%	86,8%	64,6%	82,4%	97,5 %	94,2 %
	≥ 0,016 UI/ml[4]	97,4%	100%	94,4%	99,2%	89,9%	98,6%	100 %	Non déterminé
Tétanique	≥ 0,1 UI/ml	94,8%	100%	96,2%	100%	95,0%	97,3%	98,4 %	98,5 %
Coquelucheux Toxoïde pertussique Hémagglutinine filamenteuse Pertactine	≥ 5 U.EL/ml	 90,6% 100% 94,8%	 81,6% 100% 99,2%	 89,5% 100% 95,0%	 76,8% 100% 98,1%	 85,6% 99,4% 95,0%	 61,3% 100% 96,0%	 58,7 % 100 % 99,2 %	 51,5 % 100 % 100 %

[1] ATP : selon le protocole – prend en considération tous les sujets admissibles qui ont reçu une seule dose de rappel de Boostrix et pour lesquels des données d'immunogénicité étaient disponibles pour au moins un antigène au moment spécifié.

(2) Réponse : là où, au moment spécifié, une concentration en anticorps contre la diphtérie et le tétanos ≥ 0,1 UI/ml était considérée comme séroprotectrice, une concentration en anticorps contre la coqueluche ≥ 5 U.EL/ml était considérée comme induisant une séropositivité.
(3) Les termes « adultes » et « adolescents » reflètent les âges auxquels les sujets ont reçu leur première vaccination avec Boostrix.
(4) Pourcentage de sujets avec une concentration en anticorps associée à une protection contre la maladie (≥ 0,1 UI/ml par un test ELISA ou ≥ 0,016 UI/ml par un test de neutralisation *in vitro* sur cellules Vero)
N Nombre minimal de sujets avec données disponibles pour chaque antigène.

Efficacité de la protection contre la coqueluche

Les antigènes de la coqueluche contenus dans Boostrix font partie intégrante du vaccin acellulaire, combiné, pédiatrique contre la coqueluche (Infanrix) pour lequel l'efficacité après vaccination primaire a été démontrée dans une étude d'efficacité en milieu familial. Les taux d'anticorps des trois composants de la coqueluche après vaccination avec Boostrix sont supérieurs à ceux observés lors de l'étude d'efficacité en milieu familial. Basé sur ces comparaisons, Boostrix confère une protection contre la coqueluche. Cependant, le degré et la durée de protection conférés par le vaccin sont indéterminés.

Protection passive contre la coqueluche chez les nourrissons (âgés de moins de 3 mois) nés de mères vaccinées pendant la grossesse

Dans une étude randomisée, croisée, contrôlée contre placebo, les concentrations d'anticorps de la coqueluche observées au moment de l'accouchement dans le sang du cordon ombilical de bébés nés de mères vaccinées avec Boostrix (groupe dTpa ; N = 291) étaient plus élevées que celles retrouvées dans le groupe placebo (groupe de contrôle ; N = 292) à 27-36 semaines de grossesse. Les moyennes géométriques des concentrations d'anticorps contre les antigènes de la coqueluche PT, FHA et PRN dans le sang du cordon ombilical étaient de 46,9, 366,1 et 301,8 UI/ml dans le groupe dTpa, et de 5,5, 22,7 et 14,6 UI/ml dans le groupe de contrôle. Ces chiffres correspondent à des titres d'anticorps qui sont 8, 16 et 21 fois plus élevés dans le sang du cordon ombilical de bébés nés de mères vaccinées que dans celui du groupe de contrôle. Ces titres d'anticorps peuvent assurer une protection passive contre la coqueluche, comme le montrent les études observationnelles d'efficacité sur le terrain.

Immunogénicité chez les nourrissons et les jeunes enfants nés de mères vaccinées pendant la grossesse

L'immunogénicité d'Infanrix hexa (vaccin conjugué diphtérique, tétanique, coquelucheux, de l'hépatite B, poliomyélitique (inactivé) et de l'*Haemophilus influenzae* type b) chez les nourrissons et les jeunes enfants nés de mères en bonne santé vaccinées avec Boostrix à 27-36 semaines de grossesse a été évaluée dans deux études cliniques.

Infanrix hexa a été co-administré avec un vaccin pneumococcique conjugué 13-valent à des nourrissons dans le cadre d'une primovaccination (n = 268) et aux mêmes nourrissons/jeunes enfants de 11 à 18 mois en dose de rappel (n = 229).

Après la primovaccination et la vaccination de rappel, les données immunologiques n'ont pas montré d'interférence cliniquement pertinente de la vaccination maternelle avec Boostrix sur les réponses du nourrisson et du jeune enfant à la diphtérie, au tétanos, à l'hépatite B, au poliovirus inactivé, à l'*Haemophilus influenzae* type b ou aux antigènes pneumococciques.

Des concentrations d'anticorps plus faibles contre les antigènes de la coqueluche, après la primovaccination (PT, FHA et PRN) et la vaccination de rappel (PT, FHA) ont été observées chez les nourrissons et les jeunes enfants nés de mères vaccinées avec Boostrix pendant la grossesse. L'augmentation des concentrations d'anticorps anticoquelucheux avant le rappel et un mois après le rappel était similaire pour les nourrissons et les jeunes enfants nés de mères vaccinées avec Boostrix ou avec un placebo, ce qui démontre une stimulation efficace du système immunitaire. En l'absence de corrélats de protection contre la coqueluche, la pertinence clinique de ces observations n'est pas encore totalement comprise. Cependant, les données épidémiologiques actuelles sur la coqueluche, suite à la mise en place de la vaccination maternelle par le dTpa, ne suggèrent pas de pertinence clinique de cette interférence immunitaire.

Efficacité sur le terrain de la protection contre la coqueluche chez les nourrissons nés de femmes vaccinées au cours de la grossesse

L'efficacité sur le terrain du vaccin Boostrix ou Boostrix Polio a été évaluée au cours de trois études observationnelles menées au Royaume-Uni, en Espagne et en Australie. Le vaccin a été utilisé au cours du troisième trimestre de grossesse afin de protéger les nourrissons âgés de moins de 3 mois contre la coqueluche, dans le cadre d'un programme de vaccination maternelle.

Les informations relatives à la conception et aux résultats de chaque étude sont fournies dans le tableau 5.

Tableau 5 : Efficacité sur le terrain du vaccin contre la coqueluche chez les nourrissons âgés de moins de 3 mois nés de mères vaccinées au cours du troisième trimestre de grossesse avec Boostrix/Boostrix Polio :

Lieu de l'étude	Vaccin	Conception de l'étude	Efficacité vaccinale
Royaume-Uni	Boostrix Polio	Rétrospective, méthode de sélection	88 % (IC à 95 % : 79 ; 93)
Espagne	Boostrix	Prospective, méthode par cas-témoins appariés	90,9 % (IC à 95 % : 56 ; 98,1)
Australie	Boostrix	Prospective, méthode par cas-témoins appariés	69 % (IC à 95 % : 13 ; 89)

IC : intervalle de confiance

En cas de vaccination maternelle dans les deux semaines avant l'accouchement, l'efficacité sur le terrain du vaccin chez le nourrisson est susceptible d'être inférieure aux chiffres fournis dans le tableau.

Réponse immunitaire après une dose répétée de Boostrix

L'immunogénicité de Boostrix, administré 10 ans après une vaccination rappel antérieure avec un vaccin à dose réduite en antigène diphtérie, tétanos et coqueluche acellulaire, a été évalué.
Un mois après la vaccination, > 99% des sujets étaient séroprotégés contre la diphtérie et le tétanos et séropositifs envers la coqueluche.

Réponse immunitaire chez les sujets sans antécédent de vaccination ou dont les antécédents de vaccination sont inconnus

Après administration d'une dose de Boostrix à 83 adolescents âgés de 11 à 18 ans, sans vaccination antérieure contre la coqueluche et sans vaccination contre la diphtérie et le tétanos au cours des 5 années précédentes, tous les sujets ont été séroprotégés contre le tétanos et la diphtérie. Le taux de séropositivité après une dose était compris entre 87 et 100 % pour les différents antigènes de la coqueluche.

Après administration d'une dose de Boostrix à 139 adultes de 40 ans et plus qui n'avaient pas reçu de vaccin contenant les valences diphtérie et tétanos depuis 20 ans, plus de 98,5 % des adultes étaient séropositifs pour les trois antigènes de la coqueluche et respectivement 81,5 % et 93,4 % étaient séroprotégés contre la diphtérie et le tétanos. Après administration de deux doses additionnelles un mois et six mois après la première dose, le taux de séropositivité était de 100 % pour les trois antigènes de la coqueluche et les taux de séroprotection pour la diphtérie et le tétanos ont atteint respectivement 99,3 % et 100 %.

Réponse immunitaire et profil de sécurité chez des patients sous traitement actif pour des maladies respiratoires obstructives

La sécurité et l'immunogénicité de Boostrix ont été évaluées dans une étude méta-analytique descriptive combinant les données de 222 patients âgés de 18 ans et plus et qui ont été vaccinés avec Boostrix alors qu'ils prenaient un traitement actif pour une maladie respiratoire obstructive telle que l'asthme ou la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO). Un mois après la vaccination avec Boostrix, les réponses immunitaires contre les antigènes de la diphtérie et du tétanos (taux de séroprotection ≥ 0,1 UI/ml), étaient respectivement de 89,0 % et 97,2 %. Les réponses immunitaires contre la coqueluche (réponses au rappel), étaient de 78,3 %, 96,1 % et 92,2 % contre respectivement le toxoïde de la coqueluche [PT], l'hémagglutinine filamenteuse [FHA] et la pertactine [PRN]. Ces résultats sont cohérents avec les réponses obtenues dans la population adulte générale, avec un profil de sécurité similaire.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Une évaluation des propriétés pharmacocinétiques n'est pas requise pour les vaccins.

5.3 Données de sécurité préclinique

Toxicologie reproductive

Fertilité

Les données non cliniques issues des études conventionnelles des fonctions de reproduction, obtenues avec Boostrix, chez les rats et les lapins n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

Grossesse
Les données non cliniques issues des études conventionnelles du développement de l'embryon/du fœtus, obtenues avec Boostrix, chez les rats et les lapins n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme. De même, les données non cliniques issues des études conventionnelles de la parturition et de la toxicité post-natale, obtenues avec Boostrix, chez les rats (jusqu'à la fin de la période de lactation) n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

Toxicologie et/ou pharmacologie animale(s)

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

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Chlorure de sodium
Eau pour préparations injectables.

Pour les adjuvants, voir rubrique 2.

6.2 Incompatibilités

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

6.3 Durée de conservation

4 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver au réfrigérateur (entre 2° C et 8° C).

Des données de stabilité indiquent que Boostrix est stable à une température allant jusqu'à 37 °C pendant 7 jours. Au terme de cette période, Boostrix doit être utilisé ou jeté. Ces données sont destinées uniquement à orienter les professionnels de santé dans le cas d'une variation temporaire de température.

Ne pas congeler.

Conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de la lumière.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Seringue préremplie :
0,5 ml de suspension en seringue préremplie (verre de type I) munie d'un bouchon-piston (caoutchouc butyle) et d'un embout protecteur en caoutchouc.
Boîtes de 1 et 10 avec ou sans aiguilles.

Flacon :
0,5 ml de suspension en flacon (verre de type I) muni d'un bouchon (caoutchouc butyle).
Boîtes de 1 et 10.

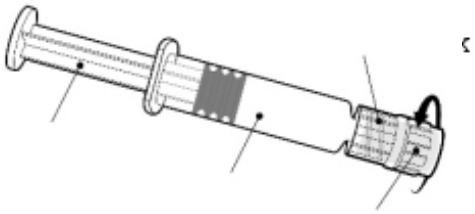
L'embout protecteur et le bouchon-piston en caoutchouc de la seringue préremplie ainsi que le bouchon du flacon sont fabriqués avec du caoutchouc synthétique.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

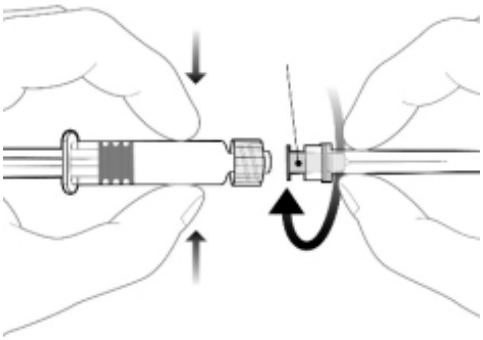
6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Avant utilisation, le vaccin doit être à température ambiante et doit être bien agité afin d'obtenir une suspension blanche, trouble et homogène. Avant administration, le vaccin doit être inspecté visuellement pour déceler la présence éventuelle de particules étrangères et/ou une altération de l'aspect physique. En cas de non-conformité, le vaccin ne doit pas être administré.

Instructions d'utilisation de la seringue préremplie



Tenir la seringue par le corps de la seringue et non par le piston.
Dévisser l'embout protecteur de la seringue en le tournant dans le sens inverse des aiguilles d'une montre.



Pour fixer l'aiguille, connecter l'embase de l'aiguille sur l'adaptateur Luer Lock et tourner d'un quart de tour dans le sens des aiguilles d'une montre jusqu'à sentir un blocage. Ne pas tirer le piston en dehors du corps de la seringue. Si cela se produit, ne pas administrer le vaccin.

Instructions d'élimination :
Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

GlaxoSmithKline Biologicals SA
89, rue de l'Institut
B - 1330 RIXENSART

8. NUMEROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Belgique:
BE220963 (Seringue pré- remplie)
BE220954 (Flacon)
Luxembourg : 2005069534

- 0293563 (1*1 SER.U.D. 0,5 ML)
- 0293577 (1*10 SER.U.D. 0,5 ML)

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/ DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Première autorisation : 15.01.2001
Renouvellement quinquennal : 12.01.2010

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Date d'approbation du texte : 06/2024