

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Infanrix® hexa

30 i.j./0,5 mL + 40 i.j./0,5 mL + 25 mikrograma/0,5 mL + 25 mikrograma/0,5 mL + 8 mikrograma/0,5 mL + 10 mikrograma/0,5 mL + 40 D.j./0,5 mL + 8 D.j./0,5 mL + 32 D.j./0,5 mL + 10 mikrograma PRP/0,5 mL i približno 25 mikrograma T/0,5 mL

prašak i suspenzija za suspenziju za injekciju

INN:

vakcina protiv difterije, tetanusa, pertusisa (acelularna), hepatitisa B (rekombinantna), poliomijelitisa (inaktivisana), *Haemophilus influenzae* tip b (konjugovana, adsorbovana), kombinovana

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Nakon rekonstitucije, jedna doza (0,5 mL) sadrži:

Adsorbovani toksoid difterije ¹	najmanje 30 i.j.
Adsorbovani toksoid tetanusa ¹	najmanje 40 i.j.
<i>Bordetella pertussis</i> antigeni	
Adsorbovani toksoid pertusisa ¹	25 mikrograma
Adsorbovan filamentozni hemaglutinin ¹	25 mikrograma
Pertaktin (69 kDa protein spoljašnje membrane-PRN) ¹	8 mikrograma
r-DNK Hepatitis B virus površinski antigen (HBsAg) ^{2,4}	10 mikrograma
Inaktivisani Poliovirus	
tip 1 (Mahoney soj) ³	40 D-antigen jedinica
tip 2 (MEF-1 soj) ³	8 D-antigen jedinica
tip 3 (Saukett soj) ³	32 D-antigen jedinica
Konjugat <i>Haemophilus influenzae</i> tip b kapsularnog polisaharida (PRP) ² i toksoida tetanusa (T)	
10 mikrograma poliribozilribitol-fosfata i približno 25 mikrograma toksoid tetanusa	

¹ adsorbovan na aluminijum-hidroksid, hidrirani (Al(OH)₃)

0,5 miligrama Al³⁺

² adsorbovan na aluminijum-fosfat (AlPO₄)

0,32 miligrama Al³⁺

³ proizveden na VERO ćelijama

⁴ proizveden na ćelijama kvasnica (*Saccharomyces cerevisiae*) tehnologijom rekombinantne DNK

Vakcina može sadržati tragove formaldehida, neomicina i polimiksina, koji se koriste u toku procesa proizvodnje (videti odeljak 4.3).

Pomoćne supstance sa potvrđenim dejstvom

Ova vakcina sadrži 0,057 nanograma para-aminobenzojeve kiseline po dozi i 0,0298 mikrograma fenilalanina po dozi (videti odeljak 4.4).

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Prašak i suspenzija za suspenziju za injekciju.

Difterija, tetanus, acelularni pertusis, hepatitis B, inaktivisana polio komponenta (DTPa-HBV-IPV) - neprozirna suspenzija bele boje.

Liofilizovana komponenta *Haemophilus influenzae* tip b (Hib): beli prašak.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Vakcina Infanrix hexa je indicirana za primarnu i buster imunizaciju odojčadi i male dece od navršених 6 nedelja do 36. meseca života, protiv difterije, oboljenja izazvanog *Haemophilus influenzae* tip b (Hib), pertusisa, poliomijelitisa, tetanusa i hepatitisa B.

Vakcina Infanrix hexa treba da se primenjuje u skladu sa zvaničnim preporukama.

4.2. Doziranje i način primene

Doziranje

Primarna imunizacija

Šema primarne imunizacije se sastoji od primene dve ili tri doze vakcine (od 0,5 mL) koje treba da budu primenjene u skladu sa zvaničnim preporukama (videti tabelu u nastavku ovog odeljka, kao i tabelu u odeljku 5.1 za informacije o šemama imunizacije procenjenim u okviru kliničkih ispitivanja).

Kalendar "Proširenog programa imunizacije" (uzrasta od 6, 10 i 14 nedelja života) može se primeniti samo u slučaju da je na rođenju primenjena doza vakcine protiv hepatitisa B.

U slučaju da je doza vakcine protiv hepatitisa B primenjena odmah po rođenju:

- vakcina Infanrix hexa se može primeniti kao zamena za sledeću dozu vakcine protiv hepatitisa B, nakon navršених šest nedelja života. Ukoliko je potrebno primeniti drugu dozu vakcine protiv hepatitisa B pre navedenog uzrasta, treba primeniti monovalentnu vakcinu protiv hepatitisa B.
- vakcina Infanrix hexa se može primeniti za mešoviti raspored primarne imunizacije petovalentnom/šestovalentnom vakcinom u skladu sa zvaničnim preporukama.

Potrebno je pridržavati se lokalno utvrđenih mera imunoprotekcije protiv hepatitisa B.

Umesto vakcine Infanrix hexa može se primeniti petovalentna vakcina uz istovremenu primenu vakcine protiv hepatitisa B.

Buster imunizacija

Nakon primarne imunizacije sa 2 ili 3 doze vakcine Infanrix hexa, buster doza vakcine Infanrix hexa treba da se da najmanje 6 meseci nakon poslednje primarne doze (videti tabelu u nastavku ovog odeljka, kao i tabelu u odeljku 5.1 za informacije o šemama imunizacije procenjenim u okviru kliničkih ispitivanja). Vakcina Infanrix hexa se može koristiti kao buster kod osoba koje su prethodno vakcinisane drugom šestovalentnom vakcinom ili petovalentnom DTPa-IPV+Hib vakcinom u kombinaciji sa monovalentnom vakcinom protiv hepatitisa B.

Kada buster doza sa šestovalentnom DTPa (difterija, tetanus i acelularni pertusis) vakcinom nije dostupna, mora se, kao minimum, primeniti doza Hib vakcine.

Pedijatrijska populacija

Bezbednost i efikasnost primene vakcine Infanrix hexa kod dece starije od 36 meseci života nije ustanovljena. Nema dostupnih podataka.

Primarna imunizacija	Buster imunizacija	Opšta razmatranja
Terminska novorođenčad		
Šema od 3 doze	Primena buster doze	• Potrebno je primeniti doze u razmaku od najmanje

	je obavezna.	mesec dana. Potrebno je primeniti buster dozu nakon najmanje 6 meseci od primene poslednje doze primarne imunizacije, poželjno pre 18. meseca života.
Šema od 2 doze	Primena buster doze je obavezna.	- Potrebno je primeniti doze primarne imunizacije u razmaku od najmanje dva meseca. - Potrebno je primeniti buster dozu nakon najmanje 6 meseci od primene poslednje doze primarne imunizacije, poželjno između 11. i 13. meseca života.
Preterminska novorođenčad (prevremeno rođene bebe, rođene nakon najmanje 24 nedelje gestacije)		
Šema od 3 doze	Primena buster doze je obavezna.	- Potrebno je primeniti doze primarne imunizacije u razmaku od najmanje mesec dana. - Potrebno je primeniti buster dozu nakon najmanje 6 meseci od primene poslednje doze primarne imunizacije, poželjno pre 18. meseca života.

Način primene

Vakcina Infanrix hexa se primenjuje putem duboke intramuskularne injekcije, uz preporuku da se svaka naredna doza vakcine primenjuje na različitom mestu.

Za uputstvo o rekonstituciji vakcine pre primene, videti odeljak 6.6.

4.3. Kontraindikacije

Preosetljivost na aktivne supstance ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1, ili na formaldehid, neomicin i polimiksin.

Preosetljivost nakon prethodne primene vakcina protiv difterije, Hib, pertusisa, poliomijelitisa, tetanusa i hepatitisa B.

Primena vakcine Infanrix hexa je kontraindикована ukoliko se kod odojčeta ili deteta javila encefalopatija nepoznate etiologije, nastala unutar 7 dana nakon prethodne imunizacije vakcinom koja sadrži pertusis komponentu. U navedenim okolnostima, potrebno je prekinuti imunizaciju protiv pertusisa, a šemu imunizacije nastaviti vakcinama protiv difterije, tetanusa, hepatitisa B, poliomijelitisa i Hib-a.

Kao i kod ostalih vakcina, primenu vakcine Infanrix hexa je potrebno odložiti kod pacijenata sa akutnim febrilnim oboljenjima. Prisustvo manje infekcije ne predstavlja kontraindikaciju za primenu vakcine Infanrix hexa.

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Primeni vakcine treba da prethodi pregled medicinske dokumentacije (naročito u pogledu prethodnih vakcinacija i moguće pojave neželjenih događaja) i klinički pregled.

Kao i prilikom primene drugih vakcina, moguće je da zaštitni imunski odgovor neće biti postignut kod svih vakcinisanih pacijenata (videti odeljak 5.1).

Primena vakcine Infanrix hexa neće sprečiti pojavu oboljenja koja su uzrokovana dejstvom drugih patogenih uzročnika izuzev *Corynebacterium diphtheriae*, *Clostridium tetani*, *Bordetella pertussis*, hepatitis B virus, poliovirus ili *Haemophilus influenzae* tip b. Međutim, može se očekivati da će imunizacija vakcinom

Infanrix hexa omogućiti prevenciju nastanka hepatitis D infekcije, s obzirom na to da se hepatitis D (uzrokovao virusom tip delta) javlja isključivo u prisustvu hepatitis B infekcije.

Potrebno je pažljivo razmotriti odluku o primeni sledećih doza vakcina koje sadrže pertusis komponentu ukoliko je poznato da se nakon njihove primene javio neki od događaja navedenih u nastavku teksta:

- Povišena telesna temperatura $\geq 40,0$ °C unutar perioda od 48 sati nakon primene vakcine, koja nije posledica drugog, poznatog uzroka;
- Kolaps ili stanje nalik šoku (hipotonično-hiporesponzivna epizoda) unutar perioda od 48 sati nakon primene vakcine;
- Uporan, neutešan plač koji traje duže od 3 sata, koji se javlja unutar perioda od 48 sati nakon primene vakcine.
- Konvulzije, sa ili bez povišene telesne temperature, koje se javljaju unutar perioda od 3 dana nakon primene vakcine.

U pojedinim okolnostima, kao što je visoka incidenca pertusisa, potencijalna korist prevazilazi mogući rizik primene vakcine.

Kao i kod ostalih vakcina koje se primenjuju putem injekcije, neophodno je da odgovarajuće medicinske mere budu na raspolaganju za slučaj retke anafilaktičke reakcije, nakon primene vakcine.

Kao i prilikom primene ostalih vakcina, potrebno je pažljivo proceniti odnos između koristi i rizika od imunizacije vakcinom Infanrix hexa ili mogućnost odlaganja primene vakcine kod odojčeta ili deteta u slučaju pojave novog ili progresije teškog neurološkog poremećaja.

Vakcinu Infanrix hexa je potrebno primenjivati uz oprez kod pacijenata sa trombocitopenijom ili poremećajem krvarenja, s obzirom na to da se kod navedenih pacijenata može javiti krvarenje nakon intramuskularne primene vakcine.

Ne primenjujte vakcinu Infanrix hexa intravaskularno ili intradermalno.

Postojanje febrilnih konvulzija u anamnezi, konvulzija u porodičnoj anamnezi ili sindroma iznenadne smrti odojčeta (engl. *Sudden Infant Death Syndrome*, SIDS) ne predstavlja kontraindikaciju za primenu vakcine Infanrix hexa. Savetuje se pažljivo praćenje stanja vakcinisanih pacijenata sa anamnezom febrilnih konvulzija, s obzirom na to da se navedena neželjena dejstva mogu javiti unutar perioda od 2 do 3 dana nakon vakcinacije.

Lekari treba da imaju na umu da je učestalost pojave febrilnih reakcija veća nakon istovremene primene vakcine Infanrix hexa sa pneumokoknom konjugovanom vakcinom (PCV7, PCV10, PCV13), ili nakon istovremene primene sa vakcinom protiv morbila, parotitisa, rubele i varičele (engl. *measles-mumps-rubella-varicella*, MMRV) u odnosu na učestalost pojave febrilnih reakcija nakon primene samo vakcine Infanrix hexa. Navedene reakcije su bile uglavnom umerene ($\leq 39^{\circ}\text{C}$) i prolaznog karaktera (videti odeljke 4.5 i 4.8).

Prilikom istovremene primene vakcine Infanrix hexa sa vakcinom Prevenar 13, zabeležen je povećana stopa prijavljenih konvulzija (sa ili bez povišene telesne temperature) kao i hipotonično-hiporesponzivne epizode (HHE) (videti odeljak 4.8).

Profilaktička primena antipiretika pre ili neposredno nakon primene vakcine može smanjiti učestalost i intenzitet febrilnih reakcija nakon primene vakcine. Klinički podaci dobijeni primenom paracetamola i ibuprofena ukazuju da profilaktička primena paracetamola može dovesti do smanjenja učestalosti pojave povišene telesne temperature, dok je profilaktička primena ibuprofena pokazala ograničeni uticaj na učestalost pojave povišene telesne temperature.

Profilaktička primena antipiretika se preporučuje kod dece sa konvulzivnim napadima ili sa ranijim febrilnim napadima u anamnezi.

Primenu antipiretika treba uvesti u skladu sa nacionalnim terapijskim preporukama.

Posebne populacije

HIV infekcija se ne smatra kontraindikacijom. Moguće je da nakon vakcinacije imunosuprimiranih pacijenata ne bude postignut očekivani imunski odgovor.

Podaci dobijeni u okviru kliničkih ispitivanja ukazuju da vakcina Infanrix hexa može biti primenjena kod prevremeno rođene odojčadi, međutim, kako je i očekivano u navedenoj populaciji, pojava slabijeg imunskog odgovora je zabeležena za pojedine antigene (videti odeljke 4.8 i 5.1).

Potrebno je razmotriti potencijalni rizik od pojave apneje i potrebu za monitoringom respiratorne funkcije unutar perioda od 48 do 72 sata nakon primene primarne imunizacije kod prevremeno rođene dece (rođenih ≤ 28 . nedelje gestacije) i posebno kod dece sa nerazvijenošću respiratornog sistema u anamnezi. S obzirom na to da je kod navedene dece korist od imunizacije velika, primenu vakcine ne treba obustaviti ili odložiti.

Uticaj na rezultate laboratorijskih testova

S obzirom na to da se kapsularni polisaharidni antigen Hib izlučuje urinom, pozitivni rezultati ispitivanja urina mogu biti zabeleženi unutar perioda od 1-2 nedelje nakon primene vakcine. Potrebno je sprovesti druge testove kako bi bilo potvrđeno prisustvo Hib infekcije u navedenom periodu.

Pomoćne supstance sa potvrđenim dejstvom

Vakcina Infanrix hexa sadrži para-aminobenzojevu kiselinu. Može izazvati alergijske reakcije (čak i odložene), a izuzetno i bronhospazam.

Ova vakcina sadrži 0,0298 mikrograma fenilalanina po dozi. Fenilalanin može biti štetan ako imate fenilketonuriju, redak genetski poremećaj kod kog dolazi do nakupljanja fenilalanina jer organizam ne može da ga ukloni na odgovarajući način.

Ova vakcina sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrijuma po dozi, odnosno suštinski je „bez natrijuma“.

Ova vakcina sadrži kalijum, manje od 1 mmol (39 mg) po dozi, odnosno suštinski je „bez kalijuma“.

Sledljivost

Da bi se poboljšala sledljivost bioloških lekova, naziv i broj serije primenjene vakcine treba da budu jasno zabeleženi.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Vakcina Infanrix hexa može biti primenjena istovremeno sa pneumokoknom konjugovanom vakcinom (PCV7, PCV10 i PCV13), konjugovanom vakcinom protiv meningitisa serogrupe C (CRM₁₉₇ i TT konjugat), konjugovanom vakcinom protiv meningitisa serogrupa A, C, W-135 i Y (TT konjugat), vakcinom protiv meningitisa serogrupa B (MenB), oralnom vakcinom protiv rotavirusa i vakcinom protiv morbila, parotitisa, rubele i varičele (MMRV).

Podaci nisu pokazali postojanje klinički značajnog uticaja u odgovoru antitela na svaki pojedinačni antigen, iako je prilikom istovremene primene sa vakcinom Synflorix zabeležen nekonzistentan odgovor antitela na poliovirus tip 2 (seroprotekcija u opsegu od 78% do 100%), dok je stopa imunskog odgovora na PRP (Hib) antigen vakcine Infanrix hexa nakon primene dve doze vakcine, primenjene u 2. i 4. mesecu života, bila veća prilikom istovremene primene sa pneumokoknom ili meningokoknom vakcinom konjugovanom na toksoid tetanusa (videti odeljak 5.1). Klinički značaj navedenih zapažanja nije poznat.

U okviru svih ispitivanja nisu zabeleženi konzistentni rezultati u pogledu odgovora na inaktivisani poliovirus tip 2, konjugovani antigen pneumokoka serotipa 6B i na antigen pertusisa pertaktin, prilikom istovremene primene vakcine Infanrix hexa sa vakcinom Men B i pneumokoknim konjugovanim vakcinama. Navedeni podaci ne ukazuju na klinički značajnu interferenciju.

Podaci dobijeni u okviru kliničkih ispitivanja ukazuju da je, nakon istovremene primene vakcine Infanrix hexa sa pneumokoknom konjugovanom vakcinom, učestalost pojave febrilnih reakcija veća u odnosu na učestalost pojave nakon primene samo vakcine Infanrix hexa. Podaci dobijeni u okviru jednog kliničkog ispitivanja ukazuju da je, nakon istovremene primene vakcine Infanrix hexa sa MMRV vakcinom, učestalost pojave febrilnih reakcija veća u odnosu na učestalost pojave nakon primene samo vakcine Infanrix hexa i slična učestalosti pojave febrilnih reakcija nakon primene samo vakcine MMRV (videti odeljke 4.4. i 4.8). Nije bilo uticaja na imunske odgovore.

Usled povećanog rizika od pojave povišene telesne temperature, bola na mestu primene vakcine, gubitka apetita i razdražljivosti, prilikom istovremene primene vakcine Infanrix hexa, vakcine MenB i 7-valentne konjugovane pneumokokne vakcine, po potrebi se može razmotriti odvojena primena vakcina.

Kao i prilikom primene ostalih vakcina, može se dogoditi da adekvatan imunski odgovor neće biti postignut kod pacijenata koji primaju imunosupresivnu terapiju.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

S obzirom na to da vakcina Infanrix hexa nije namenjena za primenu kod odraslih osoba, nisu dostupni odgovarajući podaci o primeni vakcine tokom trudnoće ili dojenja kod ljudi, kao ni odgovarajuće studije reproduktivnosti kod životinja.

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Nije primenljivo.

4.8. Neželjena dejstva

Sažetak bezbednosnog profila

Kako je uočeno prilikom primene drugih DPa-T vakcina i kombinovanih vakcina sa DPa-T komponentom, nakon primene buster doze vakcine Infanrix hexa prijavljeno je povećanje lokalne reaktogenosti na mestu primene i pojava povišene telesne temperature u odnosu na primarnu imunizaciju.

Tabelarni prikaz neželjenih reakcija

Unutar svake kategorije učestalosti, neželjena dejstva su prikazana prema opadajućoj ozbiljnosti simptoma.

Učestalost pojave neželjenih dejstava nakon primene pojedinačne doze vakcine definisana je na sledeći način:

Veoma često: ($\geq 1/10$)
Često: ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)
Povremeno: ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$)
Retko: ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$)
Veoma retko: ($< 1/10000$)

Sledeće neželjene reakcije, povezane sa primenom vakcine, zabeležene su u okviru kliničkih ispitivanja (podaci dobijeni kod više od 16000 ispitanika) i u toku postmarketinškog praćenja.

Klasa sistema organa	Učestalost	Neželjene reakcije
Infekcije i infestacije	Povremeno	Infekcija gornjeg dela respiratornog trakta
Poremećaji krvi i limfnog sistema	Retko	Limfadenopatija ² , trombocitopenija ²
Poremećaji imunskog sistema	Retko	Anafilaktičke reakcije ² , anafilaktoidne reakcije (uključujući urtikariju) ² , alergijske reakcije (uključujući pruritus) ²
Poremećaji metabolizma i ishrane	Veoma često	Gubitak apetita

Psihijatrijski poremećaji	Veoma često	Neuobičajeni plač, razdražljivost, uznemirenost
	Često	Nervoza
Poremećaji nervnog sistema	Veoma često	Somnolencija
	Retko	Kolaps ili stanje slično šoku (hipotonično-hiporesponzivna epizoda) ²
	Veoma retko	Konvulzije (sa ili bez povišene telesne temperature)
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji	Povremeno	Kašalj
	Retko	Bronhitis, apneja ² (videti odeljak 4.4. za pojavu apneje kod prevremeno rođene dece (rođenih ≤28. nedelje gestacije))
Gastrointestinalni poremećaji	Često	Dijareja, povraćanje
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Retko	Osip na koži, angioedem ²
	Veoma retko	Dermatitis
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene	Veoma često	Povišena telesna temperatura ≥38°C, bol, crvenilo, lokalno oticanje na mestu primene vakcine (≤ 50 mm)
	Često	Povišena telesna temperatura ≥39,5°C, reakcije na mestu primene vakcine, uključujući induraciju, lokalno oticanje na mestu primene vakcine (≥50 mm) ¹
	Povremeno	Difuzno oticanje ekstremiteta u koji je primenjena vakcina, koji ponekad zahvata susedni zglobov ¹ , iscrpljenost
	Retko	Oticanje čitavog ekstremiteta u koji je primenjena vakcina ^{1,2} , izrazite reakcije oticanja ² , otok na mestu primene vakcine ² , pojava vezikula na mestu primene vakcine ²

¹ Postoji veća verovatnoća da će se kod dece imunizovane acelularnom pertusis vakcinom javiti oticanje nakon primene buster doze, u poređenju sa decom kod koje je primenjena vakcina sa pertussis komponentom u vidu celih ćelija. Navedene reakcije se povlače unutar perioda od prosečno 4 dana.

² Neželjene reakcije iz spontanijih prijava

- Iskustva sa istovremenom primenom vakcina:

Analiza prijavljenih slučajeva u toku postmarketinškog praćenja upućuje na potencijalno povećan rizik od pojave konvulzija (sa ili bez povišene telesne temperature), kao i hipotonično-hiporesponzivne epizode (HHE), kada se uporedi grupa u kojoj je primenjena vakcina Infanrix hexa sa vakcinom Prevenar 13, u odnosu na grupu u kojoj je primenjena samo vakcina Infanrix hexa.

U okviru kliničkih studija u kojima je kod pojedinih vakcinisanih ispitanika vakcina Infanrix hexa primenjena istovremeno sa vakcinom Prevenar (PCV7) kao buster (četvrtom) dozom za obe vakcine, prijavljena je pojava povišene telesne temperature ≥38,0°C kod 43,4% odojčadi iz grupe u kojoj su istovremeno primenjene vakcine Prevenar i vakcina Infanrix hexa, u poređenju sa 30,5% odojčadi iz grupe u kojoj je primenjena samo šestovalentna vakcina. Pojava povišene telesne temperature ≥ 39,5°C uočena je kod 2,6% i 1,5% odojčadi koja su primila vakcinu Infanrix hexa u kombinaciji sa vakcinom Prevenar, odnosno kao jedinu vakcinu (videti odeljke 4.4 i 4.5). Incidenca pojave i težina povišene telesne temperature nakon istovremene primene dve vakcine u okviru šeme primarne imunizacije bila je niža u odnosu na incidencu uočenu nakon primene vakcine kao buster doze.

Podaci dobijeni u okviru kliničkih ispitivanja pokazuju sličnu učestalost pojave povišene telesne temperature prilikom istovremene primene vakcine Infanrix hexa i ostalih pneumokoknih saharidnih konjugovanih vakcina.

U okviru kliničkog ispitivanja, pojedini vakcinisani ispitanici su primili buster dozu vakcine Infanrix hexa istovremeno sa MMRV vakcinom; povišena telesna temperatura $\geq 38^{\circ}\text{C}$ je zabeležena kod 76,6% dece kod kojih je istovremeno primenjena vakcina MMRV i vakcina Infanrix hexa u odnosu na 48% dece kod kojih je primenjena samo vakcina Infanrix hexa i 74,7% dece kod kojih je primenjena samo vakcina MMRV. Povišena telesna temperatura, veća od $39,5^{\circ}\text{C}$ zabeležena je kod 18% dece kod kojih je primenjena vakcina Infanrix hexa istovremeno sa MMRV vakcinom u odnosu na 3,3% dece kod kojih je primenjena samo vakcina Infanrix hexa i 19,3% dece kod kojih je primenjena samo vakcina MMRV (videti odeljke 4.4 i 4.5).

- Bezbednost kod prevremeno rođene odojčadi:

Vakcina Infanrix hexa je primenjena kod više od 1000 prevremeno rođenih odojčadi (rođenih nakon perioda gestacije od 24. do 36. nedelje) u okviru ispitivanja primarne imunizacije, kao i kod više od 200 prevremeno rođenih beba kao buster doza u toku druge godine života. U okviru komparativnih kliničkih ispitivanja, zabeležene su slične stope simptoma kod prevremeno rođene odojčadi i odojčadi rođene u predviđenom terminu (videti odeljak 4.4. za informacije o pojavi apneje).

- Bezbednost kod odojčadi i male dece čije su majke vakcinisane dTpa vakcinom tokom trudnoće

U dve kliničke studije, vakcina Infanrix hexa je primenjena kod više od 500 ispitanika rođenih od majki vakcinisanih dTpa vakcinom (n=341) ili placebo (n=346) tokom trećeg trimestra trudnoće (videti odeljak 5.1). Bezbednosni profil vakcine Infanrix hexa bio je sličan bez obzira na izloženost/neizloženost dTpa tokom trudnoće.

- Iskustvo sa vakcinom protiv hepatitisa B:

U izuzetno retkim slučajevima, prijavljena je pojava alergijskih reakcija i stanja nalik serumskoj bolesti, paralize, neuropatije, neuritisa, hipotenzije, vaskulitisa, *lichen planusa*, multififormnog eritema, artritisa, slabosti mišića, *Guillain-Barré* sindroma, encefalopatije, encefalitisa i meningitisa. Nije utvrđena uzročna povezanost navedenih pojava sa primenom vakcine.

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
Nacionalni centar za farmakovigilancu
Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd
Republika Srbija
fax: +381 (0)11 39 51 131
website: www.alims.gov.rs
e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9. Predoziranje

Nije zabeležen nijedan slučaj predoziranja.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: Bakterijske i virusne vakcine, kombinacije

ATC kod: J07CA09

Imunogenost

Imunogenost vakcine Infanrix hexa procenjavana je u okviru kliničkih ispitivanja dece od 6. nedelje života. Vakcina je procenjavana u okviru šeme primarne imunizacije koja se sastojala od dve doze ili tri doze, uključujući šemu vakcinacije za prošireni program imunizacije i kod primene buster doze. Podaci dobijeni u okviru navedenih kliničkih studija navedeni su u tabelama u daljem tekstu.

Nakon šeme primarne imunizacije od tri doze, kod najmanje 95,7% odojčadi su se razvili seroprotektivni ili seropozitivni nivoi antitela protiv svakog od antigena vakcine. Nakon primene buster doze (4. doza vakcine), kod najmanje 98,4% dece su se razvili seroprotektivni ili seropozitivni nivoi antitela protiv svakog od antigena vakcine.

Procenat ispitanika s titrom antitela koja ukazuju na seroprotekciju/seropozitivnost mesec dana nakon 3-dozne primarne imunizacije i primene buster doze vakcine Infanrix hexa

Antitela (granična vrednost)	Nakon primene 3. doze				Nakon primene 4. doze (primena buster doze u toku druge godine života nakon 3-dozne primarne imunizacije)
	2., 3., 4. mesec N=196 (2 ispitivanja)	2., 4., 6. mesec N=1693 (6 ispitivanja)	3., 4., 5. mesec N=1055 (6 ispitivanja)	6., 10., 14. nedelja N=265 (1 ispitivanje)	N=2009 (12 ispitivanja)
	%	%	%	%	%
Anti-difterična (0,1 i.j./mL) †	100,0	99,8	99,7	99,2	99,9
Anti-tetanusna (0,1 i.j./mL) †	100,0	100,0	100,0	99,6	99,9
Anti-PT (5 ELISA j./mL)	100,0	100,0	99,8	99,6	99,9
Anti-FHA (5 ELISA j./mL)	100,0	100,0	100,0	100,0	99,9
Anti-PRN (5 ELISA j./mL)	100,0	100,0	99,7	98,9	99,5
Anti-HBs (10 mi.j./mL) †	99,5	98,9	98,0	98,5*	98,4
Anti-polio tip 1 (1/8 razblaženje) †	100,0	99,9	99,7	99,6	99,9
Anti-polio tip 2 (1/8 razblaženje) †	97,8	99,3	98,9	95,7	99,9
Anti-polio tip 3 (1/8 razblaženje) †	100,0	99,7	99,7	99,6	99,9
Anti-PRP (0,15 mikrograma/mL) †	96,4	96,6	96,8	97,4	99,7**

N = broj ispitanika

* u podgrupi odojčadi kod kojih vakcina protiv hepatitisa B nije primenjena na rođenju, 77,7% ispitanika je imalo titar anti-HBs antitela ≥ 10 mi.j./mL

** nakon primene buster doze, 98,4% ispitanika je imalo koncentraciju anti-PRP antitela ≥ 1 mikrogram/mL, koja ukazuje na dugoročnu zaštitu

† utvrđene granične vrednosti prihvaćene kao nivo zaštite

Nakon šeme primarne imunizacije od dve doze, kod najmanje 84,3% odojčadi su se razvili seroprotektivni ili seropozitivni nivoi antitela protiv svakog od antigena vakcine. Nakon primene potpune vakcinacije prema 2-doznoj šemi primarne imunizacije i primene buster doze vakcine Infanrix hexa kod najmanje 97,9% ispitanika su se razvili seroprotektivni ili seropozitivni nivoi antitela protiv svakog od antigena vakcine.

U skladu sa različitim ispitivanjima, nakon primene 2 doze vakcine Infanrix hexa primenjene u 2. i 4. mesecu života, imunski odgovor na PRP antigen će varirati ukoliko se istovremeno primi i vakcina konjugovana na toksoid tetanusa. Primenom vakcine Infanrix hexa, kod najmanje 84% odojčadi će se razviti imunski odgovor protiv PRP (granična vrednost $\geq 0,15$ mikrograma/mL). Navedeni procenat će se povećati do 88% u slučaju istovremene primene sa pneumokoknom vakcinom koja sadrži toksoid tetanusa kao nosač i do 98% kada se vakcina Infanrix hexa primenjuje istovremeno sa vakcinom protiv meningitisa konjugovanom na TT (videti odeljak 4.5).

Procenat ispitanika s titrom antitela koja ukazuju na seroprotekciju/seropozitivnost mesec dana nakon 2-dozne primarne imunizacije i primene buster doze vakcine Infanrix hexa

Antitela (granična vrednost)	Nakon 2. doze		Nakon 3. doze	
	2., 4., 12. mesec života N=223 (1 ispitivanje)	3., 5., 11. mesec života N=530 (4 ispitivanja)	2., 4., 12. mesec života N=196 (1 ispitivanje)	3., 5., 11. mesec života N=532 (4 ispitivanja)
	%	%	%	%
Anti-difterična (0,1 i.j./mL) †	99,6	98,0	100,0	100,0
Anti-tetanusna (0,1 i.j./mL) †	100	100,0	100,0	100,0
Anti-PT (5 ELISA j./mL)	100	99,5	99,5	100,0
Anti-FHA (5 ELISA j./mL)	100	99,7	100,0	100,0
Anti-PRN (5 ELISA j./mL)	99,6	99,0	100,0	99,2
Anti-HBs (10 mi.j./mL) †	99,5	96,8	99,8	98,9
Anti-polio tip 1 (1/8 razblaženje) †	89,6	99,4	98,4	99,8
Anti-polio tip 2 (1/8 razblaženje) †	85,6	96,3	98,4	99,4
Anti-polio tip 3 (1/8 razblaženje) †	92,8	98,8	97,9	99,2
Anti-PRP (0,15 mikrograma/mL) †	84,3	91,7	100,0*	99,6*

N = broj ispitanika

† utvrđene granične vrednosti prihvaćene kao nivo zaštite

* nakon primene buster doze, 94,4% vakcinisanih ispitanika prema šemi imunizacije 2., 4., 12. mesec života i 97% ispitanika prema šemi imunizacije 3., 5., 11. mesec života, imalo je koncentraciju anti-PRP antitela ≥ 1 mikrogram/mL, koja ukazuje na dugoročnu zaštitu

Serološka povezanost sa zaštitom je ustanovljena za difteriju, tetanus, polio, hepatitis B i Hib. Ne postoji serološka povezanost sa zaštitom za pertusis. Ipak, s obzirom na to da je imunski odgovor na antigene pertusisa nakon primene vakcine Infanrix hexa jednak imunskom odgovoru koji nastaje nakon primene vakcine Infanrix (DTPa), očekuje se da zaštitna efikasnost navedene dve vakcine bude jednaka.

Efikasnost u zaštiti protiv pertusisa

Klinička zaštita pertusis komponenti vakcine Infanrix (DTPa) protiv tipičnog oblika pertusisa definisanog od strane SZO (paroksizmalni kašalj u trajanju 21 dan ili duže), pokazana je nakon primene 3-dozne šeme primarne imunizacije u okviru ispitivanja navedenih u sledećoj tabeli:

Ispitivanje	Zemlja	Šema imunizacije	Efikasnost vakcine	Napomene
Ispitivanje na osnovu kontakta sa obolelim u domaćinstvu (prospektivno, slepo ispitivanje)	Nemačka	3., 4., 5. mesec	88,7%	Na osnovu podataka dobijenim na osnovu sekundarnog kontakta u domaćinstvima u kojima je zabeležen slučaj tipičnog pertusisa
Ispitivanje efikasnosti (sponsor: National Institute of Health – SAD)	Italija	2., 4., 6. mesec	84%	U nastavku ispitivanja u okviru iste kohorte potvrđena je efikasnost vakcine u trajanju do 60 meseci nakon potpune primarne imunizacije bez primene dodatne buster doze pertusisa.

Trajanje imunskog odgovora

Trajanje imunskog odgovora nakon primene šeme primarne imunizacije vakcinom Infanrix hexa od tri doze (2., 3., 4. mesec života, 3., 4., 5. mesec života ili 2., 4., 6. mesec života) i nakon primene buster doze (primenjena u drugoj godini života), procenjivano je kod dece uzrasta od 4 do 8 godina. Zaštitni imunitet protiv tri tipa poliovirusa i PRP zabeležen je kod najmanje 91,0% dece, i protiv difterije i tetanusa kod najmanje 64,7% dece. Najmanje 25,4% (anti-PT), 97,5% (anti-FHA) i 87,0% (anti-PRN) dece je bilo seropozitivno na komponente pertusisa.

Procenat ispitanika s titrom antitela koja ukazuju na seroprotekciju/seropozitivnost mesec dana primarne imunizacije i primene buster doze vakcine Infanrix hexa.

Antitela (granična vrednost)	Deca uzrasta od 4 do 5 godina		Deca uzrasta od 7 do 8 godina	
	N	%	N	%
Anti-difterična (0,1 i.j./mL) †	198	68,7*	51	66,7
Anti-tetanusna (0,1 i.j./mL) †	198	74,7	51	64,7
Anti-PT (5 ELISA j./mL)	197	25,4	161	32,3
Anti-FHA (5 ELISA j./mL)	197	97,5	161	98,1
Anti-PRN (5 ELISA j./mL)	198	90,9	162	87,0
Anti-HBs (10 mi.j./mL) †	250§ 171§	85,3 86,4	207§ 149§	72,1 77,2
Anti-polio tip 1 (1/8 razblaženje) †	185	95,7	145	91,0
Anti-polio tip 2 (1/8 razblaženje) †	187	95,7	148	91,2
Anti-polio tip 3 (1/8 razblaženje) †	174	97,7	144	97,2
Anti-PRP (0,15 mikrograma/mL) †	198	98,0	193	99,5

N = broj ispitanika

*Uzorci u kojima su ELISA testom utvrđene koncentracije antitela protiv difterije < 0,1 i.j./mL ponovo su ispitivani testom neutralizacije na kulturi Vero ćelija (granična vrednost seroprotekcije ≥ 0,016 i.j./mL): 96,5% ispitanika postiglo je seroprotekciju

§ Broj ispitanika iz dva klinička ispitivanja

Nakon primene vakcine Infanrix hexa po šemi primarne imunizacije od tri doze i nakon primene buster doze pokazano je da su se koncentracije seroprotektivnih antitela (10 mi.j./mL) protiv hepatitisa B održale kod ≥85% ispitanika uzrasta 4-5 godina, kod ≥72% ispitanika uzrasta 7-8 godina, kod ≥60% ispitanika uzrasta 12-13 godina i kod 53,7% ispitanika uzrasta 14-15 godina. Dodatno, nakon primene šeme primarne

imunizacije od dve doze i buster doze, koncentracija seroprotektivnih antitela protiv hepatitisa B postojala je kod $\geq 48\%$ ispitanika uzrasta 11-12 godina.

Postojanje imunološke memorije za hepatitis B potvrđeno je kod dece uzrasta od 4 do 15 godina. Kod te dece primenjena je vakcina Infanrix hexa u okviru šeme primarne imunizacije i buster doze u ranom detinjstvu, i nakon primene dodatne doze monovalentne hepatitisa B vakcine zabeležen je zaštitni imunitet kod najmanje 93% ispitanika.

Imunogenost kod odojčadi i male dece čije su majke vakcinisane Infanrix hexa vakcinom tokom trudnoće

Imunogenost vakcine Infanrix hexa kod odojčadi i male dece čije su zdrave majke vakcinisane dTpa vakcinom u periodu od 27. do 36. nedelje trudnoće procenjena je u dve kliničke studije.

Vakcina Infanrix hexa je primenjena istovremeno sa 13-valentnom pneumokoknom konjugovanom vakcinom kod odojčadi u 2., 4. i 6. mesecu, ili 2., 3. i 4. mesecu života, po rasporedu primarne vakcinacije sa tri doze (n=241), ili u 3. i 5. mesecu, ili 2. i 4. mesecu života, po rasporedu primarne vakcinacije sa dve doze (n=27); ista odojčad/mala deca su primila buster dozu vakcine u uzrastu od 11 do 18 meseci (n=229).

Imunološki podaci nakon primarne i nakon buster vakcinacije nisu pokazali klinički značajnu interferenciju vakcinacije majke dTpa vakcinom na odgovore odojčadi i male dece na difteriju, tetanus, hepatitis B, inaktivirani poliovirus, *Haemophilus influenzae* tip b ili pneumokokne antigene.

Kod odojčadi i male dece čije su majke vakcinisane dTpa vakcinom tokom trudnoće primećene su niže koncentracije antitela protiv antigena pertusisa nakon primarne vakcinacije (PT, FHA i PRN) i nakon buster vakcinacije (PT, FHA). Povećanje koncentracije antitela protiv pertusisa mereno pre buster doze do jednog meseca nakon primenjene booster doze bilo je u istom opsegu kod odojčadi i male dece čije su majke vakcinisane tokom trudnoće dTpa vakcinom i onih čije su majke primile placebo, što dokazuje efikasnu aktivaciju imunskog sistema. U nedostatku korelata zaštite od pertusisa, potpuni klinički značaj ovih zapažanja još nije poznat. Međutim, trenutni epidemiološki podaci o oboljevanju od pertusisa nakon sprovođenja dTpa imunizacije majke ne ukazuju klinički značaj ove imunološke interferencije.

Imunogenost kod prevremeno rođene dece

Imunogenost vakcine Infanrix hexa procenjivana je u okviru tri ispitivanja koja su uključivala oko 300 prevremeno rođene dece (rođenih nakon perioda gestacije od 24. do 36. nedelje) nakon primene šeme primarne imunizacije od 3 doze u 2., 4. i 6. mesecu života. Imunogenost buster doze primenjen je u periodu između 18. i 24. meseca života procenjivana je kod oko 200 prevremeno rođene dece.

Mesec dana nakon primarne imunizacije, najmanje 98,7% ispitanika je bilo seroprotektivno protiv difterije, tetanusa i poliovirusa tip 1 i 2; najmanje 90,9% ispitanika je imalo seroprotektivne nivoe antitela protiv antigena hepatitisa B, PRP i poliovirusa tip 3; takođe, svi ispitanici su bili seropozitivni na antitela protiv FHA i PRN, dok je 94,9% bilo seropozitivno za anti-PT antitela.

Mesec dana nakon primene buster doze, najmanje 98,4% ispitanika je imalo seroprotektivne ili seropozitivne nivoe antitela protiv svakog od antigena izuzev protiv PT antigena (najmanje 96,8%) i hepatitisa B antigena (najmanje 88,7%). Odgovor na primenu buster doze u pogledu povećanja koncentracije antitela (povećanje koncentracije od 15 do 235 puta) ukazuje da su prevremeno rođena deca adekvatno primarno imunizovana protiv svih antigena vakcine Infanrix hexa.

U okviru ispitivanja praćenja koje je sprovedeno kod 74 dece, približno 2,5 do 3 godine nakon primene buster doze, 85,3% dece je bilo još uvek seroprotektivno protiv hepatitisa B antigena i najmanje 95,7% je bilo seroprotektivno protiv antigena tri tipa poliovirusa i PRP antigena.

Postmarketinško iskustvo

Rezultati dugoročnog nastavka ispitivanja u Švedskoj pokazali su da su acelularne pertusis vakcine efikasne prilikom primene kod odojčadi prema šemi primarne imunizacije u 3. i 5. mesecu života, uz primenu buster

doze približno u 12. mesecu života. Međutim, podaci ukazuju da zaštita protiv pertusisa može oslabiti kod dece u 7.-8. godini života ukoliko je vakcina primenjena prema šemi imunizacije: 3., 5., 12. mesec života. Na osnovu navedenog, može se zaključiti da je potrebna primena druge buster doze vakcine protiv pertusisa kod dece uzrasta 5.-7. godine života koja su vakcinisana prema šemi imunizacije: 3., 5., 12. mesec života.

Efektivnost Hib komponente vakcine Infanrix hexa ispitivana je u okviru opsežne studije postmarketinškog praćenja sprovedene u Nemačkoj. Nakon sedmogodišnjeg perioda praćenja, pokazano je da efektivnost Hib komponente dve šestovalentne vakcine, od kojih je jedna vakcina Infanrix hexa, iznosila 89,6% za potpunu primarnu imunizaciju i 100% za potpunu primarnu imunizaciju i primenu buster doze vakcine (ne uzimajući u obzir Hib vakcine za primarnu imunizaciju).

Rezultati rutinskog nacionalnog praćenja, koje se sprovodi u Italiji, ukazuju da je vakcina Infanrix hexa efektivna u kontroli Hib oboljenja kod odojčadi kada se vakcina primenjuje prema šemi primarne imunizacije u 3. i 5. mesecu života, uz primenu buster doze približno u 11. mesecu života. U toku perioda od 6 godina, počevši od 2006. godine, u okviru kog je vakcina Infanrix hexa primenjena kao primarna vakcina koja sadrži Hib komponentu, sa stepenom vakcinacije većim od 95%, nastavljena je dobra kontrola invazivnog Hib oboljenja, a pasivnim praćenjem bezbednosti u Italiji potvrđena su 4 slučaja Hib oboljenja kod dece mlađe od 5 godina.

5.2. Farmakokinetički podaci

Nije primenljivo.

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Pretklinički podaci dobijeni na osnovu konvencionalnih studija bezbednosti, specifične toksičnosti, toksičnosti ponovljenih doza i kompatibilnosti sastojaka, ne ukazuju na posebne rizike pri primeni leka kod ljudi.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Hib prašak:

Laktoza, bezvodna.

DTPa-HBV-IPV suspenzija:

Natrijum-hlorid;

Medijum 199 (stabilizator koji sadrži aminokiseline (uključujući fenilalanin), mineralne soli (uključujući natrijum i kalijum), vitamine (uključujući para-aminobenzojevu kiselinu) i druge supstance);

Voda za injekcije.

Adjuvansi su navedeni u odeljku 2.

6.2. Inkompatibilnost

U odsustvu ispitivanja kompatibilnosti, ovaj lek se ne sme mešati sa drugim lekovima.

6.3. Rok upotrebe

4 godine.

Rok upotrebe nakon rekonstitucije: preporučuje se da se rekonstituisana vakcina primeni odmah. Međutim, dokazana je stabilnost vakcine nakon rekonstitucije tokom perioda od 8 sati na temperaturi od 21°C.

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Čuvati u frižideru (na temperaturi od 2° C do 8° C).

Ne zamrzavati.

Čuvati u originalnom pakovanju, radi zaštite od svetlosti.

Podaci o stabilnosti ukazuju da su komponente vakcine stabilne na temperaturi do 25° C tokom 72 sata. Na kraju navedenog perioda, vakcinu Infanrix hexa treba primeniti ili baciti. Navedeni podaci namenjeni su kao smernice za zdravstvene radnike samo u slučajevima privremenog odstupanja od uslova čuvanja na temperaturi od 2° C do 8° C.

Za uslove čuvanja nakon rekonstitucije, videti odeljak 6.3.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Unutrašnje pakovanje:

Bočica sa praškom:

Bočica je od stakla hidrolitičke otpornosti tip I sa čepom od butil gume.

Napunjeni injekcioni špric:

Napunjeni injekcioni špric je od stakla hidrolitičke otpornosti tip I sa vrhom klipa šprica izrađenim od butil gume i sa gumenim poklopcem vrha, uz dodatak dve igle, koji sadrži 0,5 mL suspenzije za injekciju.

Poklopac vrha i gumeni vrh klipa napunjenog šprica i čep bočice su izrađeni od sintetičke gume.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi jedna bočica sa praškom, jedan napunjen injekcioni špric, uz dodatak dve igle i Uputstvo za lek.

6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)

Tokom čuvanja, može se uočiti postojanje belog taloga i bistre tečnosti u napunjenom injekcionom špricu koji sadrži DPa-IPV-T-HBV komponentu. Navedene pojave su uobičajene.

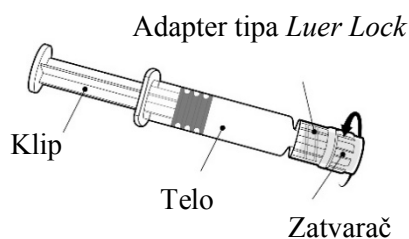
Potrebno je dobro promućkati napunjen injekcioni špric kako bi se dobila mutna homogena suspenzija bele boje.

Vakcina se rekonstituiše dodavanjem celokupnog sadržaja napunjenog injekcionog šprica u bočicu sa praškom. Pre primene, rekonstituisanu suspenziju je potrebno snažno promućkati dok se prašak u potpunosti ne rastvori.

Rekonstituisana vakcina je neznatno mutnija suspenzija od same tečne komponente. Navedeno predstavlja uobičajenu pojavu.

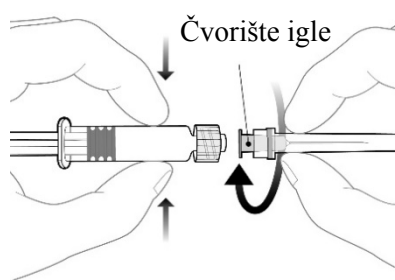
Potrebno je vizuelno pregledati suspenziju vakcine pre rekonstitucije, kao i nakon rekonstitucije, kako bi se potvrdilo odsustvo stranih čestica i/ili neuobičajen izgled vakcine. Ukoliko primetite bilo šta od navedenog, ne primenjujte vakcinu.

Uputstvo za napunjeni injekcioni špric



Špric držite za telo, ne za klip.

Odšrafite zatvarač šprica okretajući ga u smeru suprotnom od kazaljke na satu.



Da bi ste pričvrstili iglu, sastavite čvorište sa adapterom tipa *Luer Lock* i rotirajte za četvrtinu kruga u smeru kazaljke na satu dok ne osetite da je pričvršćena.

Rekonstituisati vakcinu kao što je gore opisano.

Ne izvlačite klip šprica izvan tela. Ukoliko se ovo dogodi, nemojte davati vakcinu.

Odbacivanje

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti, u skladu sa važećim propisima.

7. NOSILAC DOZVOLE

EVROPA LEK PHARMA D.O.O. BEOGRAD

Bore Stankovića 2, Beograd

8. BROJ DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

002639376 2024

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Datum prve dozvole: 20.03.2009. godine

Datum poslednje obnove dozvole: 23.06.2025.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Jun, 2025.