

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

VARIVAX[®], najmanje 1350 PFU/0,5 mL, prašak i rastvarač za suspenziju za injekciju u napunjenom injekcionom špricu

vakcina protiv varičele (živa)

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

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

Varičela virus* Oka/Merck soj (živi, atenuisani) najmanje 1350 PFU**

*Proizveden u humanim diploidnim ćelijama (MRC-5)

**PFU = jedinice za formiranje plaka (engl. *plaque-forming units*)

Vakcina VARIVAX sadrži tragove neomicina (videti odeljke 4.3 i 4.4).

Za listu svih pomoćnih supstanci videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Prašak i rastvarač za suspenziju za injekciju u napunjenom injekcionom špricu.

Prašak: liofilizovani, beli, kompaktni kristalni kolač.

Rastvarač: bistra, bezbojna tečnost.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Vakcina VARIVAX je indikovana za vakcinaciju protiv varičele kod osoba uzrasta od 12 meseci i starijih (videti odeljke 4.2 i 5.1).

Vakcina VARIVAX se može primenjivati kod odojčadi uzrasta od 9 meseci i starijih u posebnim okolnostima, kao što je navedeno u nacionalnom kalendaru vakcinacije ili u slučaju epidemije (videti odeljke 4.2, 4.5 i 5.1)

Vakcina VARIVAX se takođe može primenjivati kod osetljivih osoba koje su bile izložene varičeli. Vakcinacija u roku od 3 dana od izlaganja može sprečiti klinički manifestovanu infekciju ili promeniti tok infekcije. Dodatno, postoje ograničeni podaci koji ukazuju na to da vakcinacija i do 5 dana nakon izlaganja može promeniti tok infekcije (videti odeljak 5.1).

4.2. Doziranje i način primene

Doziranje

Primena vakcine VARIVAX treba da bude u skladu sa zvaničnim preporukama.

Osobe mlađe od 9 meseci

Vakcinu VARIVAX ne treba primenjivati kod osoba mlađih od 9 meseci.

Osobe starije od 9 meseci

Osobe treba da prime dve doze vakcine VARIVAX kako bi se osigurala optimalna zaštita protiv varičele (videti odeljak 5.1).

- Osobe uzrasta od 9 do 12 meseci
U situacijama kada je vakcinacija započeta u uzrastu između 9 i 12 meseci, potrebna je druga doza vakcine i treba je primeniti nakon perioda od najmanje 3 meseca (videti odeljak 5.1).
- Osobe uzrasta od 12 meseci do 12 godina
Kod osoba uzrasta od 12 meseci do 12 godina, mora da prođe najmanje mesec dana između prve i druge doze (videti odeljak 5.1)

Napomena: važeće zvanične preporuke se mogu razlikovati u pogledu toga da li je potrebna jedna ili dve doze i u pogledu intervala između doza vakcina koje sadrže varičelu.

Osobe uzrasta od 12 meseci do 12 godina sa asimptomatskom HIV infekcijom [CDC klasa 1] sa starosno specifičnim procentom CD4+ T limfocita $\geq 25\%$ treba da prime dve doze u razmaku od 12 nedelja.

- Osobe uzrasta od 13 godina i starije
Osobe uzrasta od 13 godina i starije treba da prime dve doze u razmaku od 4-8 nedelja. Ako je interval između doza veći od 8 nedelja, drugu dozu treba primeniti što je pre moguće (videti odeljak 5.1).

Postoje dostupni podaci o efikasnosti zaštite do 9 godina nakon vakcinacije (videti odeljak 5.1). Međutim, još uvek nije utvrđena potreba za buster dozom.

Ukoliko se vakcina VARIVAX primenjuje kod seronegativnih osoba pre planirane ili moguće buduće imunosupresije (kao što su osobe koje čekaju transplantaciju organa i oni sa malignom bolešću u remisiji), prilikom odabira termina vakcinacije treba uzeti u obzir interval nakon druge doze pre nego što se može očekivati maksimalna zaštita (videti odeljke 4.3, 4.4 i 5.1).

Nema podataka o efikasnosti zaštite ili imunskog odgovora na vakcinu VARIVAX kod seronegativnih osoba starijih od 65 godina.

Način upotrebe

Vakcinu treba primeniti intramuskularno (i.m.) ili subkutano (s.c.).

Preporučena mesta za primenu injekcije su anterolateralno područje butine kod mlađe dece i deltoidno područje kod starije dece, adolescenata i odraslih.

Vakcinu treba primeniti subkutano kod pacijenata sa trombocitopenijom ili bilo kojim poremećajem koagulacije.

NE PRIMENJIVATI INTRAVASKULARNO.

Mere opreza koje treba preduzeti pre rukovanja ili primene vakcine: Videti odeljak 6.6.

4.3. Kontraindikacije

- Preosetljivost u anamnezi na bilo koju vakcinu protiv varičele, bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1 ili neomicin (čiji ostaci mogu biti prisutni u tragovima, videti odeljke 2 i 4.4).
- Krvne diskrazije, leukemija, limfomi bilo koje vrste ili druge maligne neoplazme koje utiču na krvni i limfni sistem.
- Osobe koje primaju imunosupresivnu terapiju (uključujući visoke doze kortikosteroida) (videti odeljak 4.8).
- Teška humoralna ili celularna (primarna ili stečena) imunodeficijencija, npr. teška kombinovana imunodeficijencija, agamaglobulinemija i SIDA ili simptomatska HIV infekcija ili starosno-specifični procenat CD4+ T-limfocita kod dece mlađe od 12 meseci: CD4+ <25%; deca uzrasta između 12-35 meseci: CD4+ <20%; deca uzrasta između 36-59 meseci: CD4+ <15% (videti odeljke 4.4 i 4.8).
- Osobe sa kongenitalnom ili naslednom imunodeficijencijom u porodičnoj anamnezi, osim ukoliko je dokazana imunokompetencija mogućeg primaoca vakcine.
- Aktivna neležena tuberkuloza.
- Bilo koja bolest sa povišenom telesnom temperaturom >38,5°C; međutim, blago povišena telesna temperatura nije sama po sebi kontraindikacija za vakcinaciju.
- Trudnoća. Osim toga, trudnoću treba izbegavati 1 mesec nakon vakcinacije (videti odeljak 4.6).

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

U cilju poboljšanja praćenja bioloških lekova, potrebno je jasno zabeležiti broj serije i naziv primenjenog leka.

Kao i kod svih injekcionih vakcina, potrebno je da uvek bude dostupne odgovarajuće medicinsko lečenje i nadzor u slučaju da nakon primene vakcine nastupi retka anafilaktička reakcija.

Kao i kod drugih vakcina, postoji mogućnost reakcija preosetljivosti, ne samo na aktivnu komponentu nego i na pomoćne supstance navedene u odeljku 6.1 ili neomicin (koji mogu biti u tragovima prisutni u vakcini videti odeljke 2 i 4.3).

Kao i kod drugih vakcina, ni VARIVAX neće u potpunosti zaštititi sve osobe od prirodne infekcije varičelom. U kliničkim ispitivanjima se procenjivala efikasnost počevši od 6 nedelja nakon primene pojedinačne doze kod zdravih osoba uzrasta do 12 godina ili 6 nedelja nakon primene druge doze kod starijih ispitanika (videti odeljak 5.1).

Vakcinacija se može razmotriti kod pacijenata sa određenim imunodeficijencijama kod kojih korist prevazilazi rizik (npr. asimptomatski HIV pacijenti, deficijencije IgG podklase, kongenitalna neutropenija, hronična granulomatozna bolest i bolesti deficijencije komplementa).

Imunokompromitovani pacijenti koji nemaju kontraindikacije za ovu vakcinaciju (videti odeljak 4.3) možda neće odgovoriti jednako dobro kao imunokompetentne osobe; zato se neki od tih pacijenata u slučaju kontakta mogu zaraziti varičelom, i pored odgovarajuće primene vakcine. Ove pacijente je potrebno pažljivo pratiti zbog mogućih znakova varičele.

Vakcinisane osobe treba da izbegavaju primenu salicilata 6 nedelja nakon vakcinacije (videti odeljak 4.5).

Transmisija

Retko se može dogoditi prenos virusa varičele (Oka/Merck soj) iz vakcine između vakcinisanih osoba (koje razviju ili ne razviju osip sličan varičeli) i osoba osetljivih na virus varičele uključujući zdrave i visokorizične osobe (videti odeljak 4.8).

Stoga, kad god je to moguće, vakcinisane osobe treba da pokušaju da izbegavaju bliski kontakt sa osetljivim visokorizičnim osobama do 6 nedelja nakon vakcinacije.

U situacijama kada se kontakt sa visokorizičnim osobama ne može izbeći, potrebno je pre vakcinacije proceniti rizik od prenosa virusa iz vakcine u odnosu na rizik od dobijanja i prenosa divljeg tipa virusa varičele (videti odeljak 4.8).

Osetljive visokorizične osobe su:

- Imunokompromitovane osobe (videti odeljak 4.3);
- Trudnice bez dokumentovane pozitivne istorije ovčijih boginja ili laboratorijskog dokaza prethodne infekcije;
- Novorođenčad majki bez dokumentovane pozitivne istorije ovčijih boginja ili laboratorijskog dokaza prethodne infekcije.

Natrijum

Ovaj lek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrijuma po dozi, tj. suštinski je bez natrijuma.

Kalijum

Ovaj lek sadrži manje od 1 mmol (39 mg) kalijuma po dozi, tj. suštinski je bez kalijuma.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Vakcina VARIVAX se ne sme mešati ni sa jednom drugom vakcinom ili drugim lekom u istom špricu. Druge injekcione vakcine ili drugi lekovi se moraju primeniti kao odvojene injekcije na različitim delovima tela.

Istovremena primena sa drugim vakcinama

Vakcina VARIVAX je bila primenjena kod male dece u isto vreme, ali na različitim mestima za primenu injekcije, sa kombinovanom vakcinom protiv morbila, parotitisa i rubele, konjugovanom vakcinom protiv *Haemophilus influenzae* tipa b, vakcinom protiv hepatitisa B, vakcinom protiv difterije/tetanus/celularnom vakcinom protiv pertusisa i oralnom virusnom vakcinom protiv poliomijelitisa. Nije bilo dokaza klinički značajnih razlika u imunskom odgovoru na neki od antigena prilikom istovremene primene sa vakcinom VARIVAX. Ukoliko se vakcina protiv varičele (živa) (soj Oka/Merck) ne daje istovremeno sa živom virusnom vakcinom protiv morbila, parotitisa i rubele, interval između primene 2 žive virusne vakcine mora biti 1 mesec.

Nije procenjena istovremena primena vakcine VARIVAX i tetravalentnih, pentavalentnih ili heksavalentnih vakcina (difterija, tetanus i acelularna vakcina protiv pertusisa [DTaP]).

Vakcinaciju treba odložiti najmanje 5 meseci nakon transfuzije krvi ili krvne plazme ili primene normalnog humanog imunoglobulina ili varičela-zoster imunoglobulina (VZIG).

Primena proizvoda iz krvi koji sadrže antitelo na varičela-zoster virus, uključujući VZIG ili druge imunoglobuline unutar 1 meseca od primene doze vakcine VARIVAX, može smanjiti imunski odgovor na vakcinu i tako smanjiti efikasnost zaštite. Stoga, treba izbegavati primenu bilo kojih od ovih proizvoda unutar 1 meseca nakon primene doze vakcine VARIVAX osim ukoliko se ne smatra da je to neophodno.

Vakcinisane osobe treba da izbegavaju upotrebu salicilata tokom 6 nedelja nakon vakcinacije vakcinom VARIVAX jer je nakon uzimanja salicilata tokom infekcije divljim tipom virusa varicele zabeležen Reye-ov sindrom (videti odeljak 4.4).

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Plodnost

Nisu sprovedena reproduktivna ispitivanja na životinjama sa vakcinom VARIVAX. Nije procenjena mogućnost da VARIVAX smanji plodnost.

Trudnoća

Trudnice ne treba da budu vakcinisane vakcinom VARIVAX.

Nisu sprovedena ispitivanja vakcine VARIVAX kod trudnica.

Međutim, kada su se vakcine protiv varicele primenjivale kod trudnica nisu bila zabeležena oštećenja fetusa. Nije poznato da li vakcina VARIVAX može naškoditi fetusu kada se primenjuje kod trudnica ili da li može da utiče na reproduktivnu sposobnost.

Trudnoću treba izbegavati tokom 1 meseca nakon vakcinacije. Ženama koje nameravaju da zatrudne treba savetovati odlaganje.

Dojenje

Budući da teoretski postoji rizik od prenosa soja virusa iz vakcine sa majke na dete, VARIVAX se generalno ne preporučuje dojiljama (videti takođe odeljak 4.4). Vakcinacija izloženih žena koje nisu imale varicelu ili za koje se zna da su seronegativne na varicelu treba procenjivati individualno.

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Nisu sprovedena ispitivanja uticaja na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama.

4.8. Neželjena dejstva

a. Sažetak bezbednosnog profila

U kliničkim ispitivanjima su formulacije vakcine protiv varicele (žive) (soj Oka/Merck), koje su stabilne pri zamrzavanju i čuvanju u frižideru, primenjene kod približno 17 000 zdravih osoba uzrasta ≥ 12 meseci koje su bile praćene do 42 dana nakon svake doze. Čini se da rizik od neželjenih reakcija kod primene vakcine VARIVAX nije bio povišen kod seropozitivnih osoba. Bezbednosni profil vakcine protiv varicele (žive) (soj Oka/Merck) koja je stabilna pri čuvanju u frižideru je uopšteno bio sličan bezbednosnom profilu ranijih formulacija ove vakcine.

U dvostruko slepom, placebo-kontrolisanom ispitivanju kod 956 zdravih osoba uzrasta od 12 meseci do 14 godina, od kojih je kod 914 serološki bilo potvrđeno da su osetljivi na varicelu, jedine neželjene reakcije koje su se javile u značajno većoj stopi kod vakcinisanih osoba nego kod onih koji su primili placebo bile su bol (26,7% naspram 18,1%) i crvenilo (5,7% naspram 2,4%) na mestu primene i osip sličan variceli van mesta primene (2,2% naspram 0,2%).

U kliničkom ispitivanju 752 deteta je primilo vakcinu VARIVAX intramuskularno ili subkutano. Opšti bezbednosni profil kod oba puta primene bio je uporediv, iako su reakcije na mestu davanja injekcije bile manje učestale u grupi vakcinisanoj intramuskularno (20,9%) u odnosu na grupu vakcinisanu subkutano (34,3%).

U postmarketinškom ispitivanju vakcine protiv varičele (žive) (soj Oka/Merck), sprovedenom radi procene kratkoročne bezbednosti (praćenje od 30 do 60 dana) kod približno 86 000 dece uzrasta od 12 meseci do 12 godina i kod 3600 osoba uzrasta od 13 godina i starijih, nisu bile prijavljene ozbiljne neželjene reakcije povezane sa vakcinom.

b. Tabelarni prikaz neželjenih reakcija

Klinička ispitivanja

U svim kliničkim ispitivanjima u kojima se procenjivala kauzalnost (5185 ispitanika), prijavljene su sledeće neželjene reakcije vremenski povezane sa vakcinacijom:

Neželjene reakcije su navedene prema učestalosti u skladu sa sledećom konvencijom:

Veoma često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), povremeno ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), retko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$)

Zdrave osobe uzrasta od 12 meseci do 12 godina (1 doza)

Neželjene reakcije	Učestalost
<i>Poremećaji krvi i limfnog sistema</i>	
Limfadenopatija, limfadenitis, trombocitopenija	Retko
<i>Poremećaji nervnog sistema</i>	
Glavobolja, somnolencija	Povremeno
Apatija, nervoza, agitacija, hipersomnija, poremećaji sna, emocionalne promene, poremećaji hoda, febrilne konvulzije, tremor	Retko
<i>Poremećaji oka</i>	
Konjuktivitis	Povremeno
Akutni konjuktivitis, suzenje, edem očnog kapka, iritacija	Retko
<i>Poremećaji uha i labirinta</i>	
Bol u uhu	Retko
<i>Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji</i>	
Kašalj, nazalna kongestija, respiratorna kongestija, rinoreja	Povremeno
Sinuzitis, kijavica, plućna kongestija, epistaksa, rinitis, šištanje pri disanju, bronhitis, respiratorna infekcija, pneumonija	Retko
<i>Poremećaji metabolizma i ishrane</i>	
Anoreksija	Povremeno
<i>Infekcije i infestacije</i>	
Infekcije gornjeg respiratornog trakta	Često
Influenca, gastroenteritis, zapaljenje uha, zapaljenje srednjeg uha, faringitis, varičela, virusni egzantem, virusna infekcija	Povremeno
Infekcija, kandidijaza, bolest nalik gripu, neotrovni ugriz/ubod	Retko
<i>Gastrointestinalni poremećaji</i>	
Dijareja, povraćanje	Povremeno
Abdominalni bol, mučnina, flatulencija, hematohezija, čir u ustima	Retko
<i>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</i>	

Osip, osip sličan morbilima/rubeli, osip sličan varičeli (generalizovana medijana 5 lezija)	Često
Kontaktni dermatitis, osip ispod pelena, eritem, crvena miliarija, pruritus, urtikarija	Povremeno
Naleti crvenila, vezikule, atopijski dermatitis, ekcem, akne, Herpes simplex, osip sličan koprivnjači, kontuzija, dermatitis, medikamentozna erupcija, impetigo, infekcije kože, morbili, opekotine od Sunca	Retko
<i>Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva</i>	
Mišićno-koštana bol, mijalgija, bol u kuku, nozi ili vratu, ukočenost	Retko
<i>Vaskularni poremećaji</i>	
Ekstravazacija	Retko
<i>Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene</i>	
Groznica	Veoma često
Eritem na mestu primene, osip, bol/osetljivost/jači bol, otok, osip nalik varičeli (mesto primene medijana 2 lezije)	Često
Astenija/umor, ekhimoza na mestu davanja injekcije, hematoma, induracija, osip, malaksalost	Povremeno
Ekcem na mestu injekcije, kvržice, toplota, osip sličan koprivnjači, promena boje, inflamacija, ukočenost, trauma, hrapavost/suvoća, edem/oticanje, osećaj toplote, toplota na dodir, krvarenje na mestu venske punkcije, poremećaj usana	Retko
<i>Psijatrijski poremećaji</i>	
Razdražljivost	Često
Plakanje, nesanicna, poremećaj spavanja	Povremeno

Zdrave osobe uzrasta od 12 meseci do 12 godina (2 doze primljene u razmaku od ≥ 3 meseca)

Sledeće ozbiljne neželjene reakcije vremenski povezane sa vakcinacijom prijavljene su kod osoba uzrasta od 12 meseci do 12 godina koje su primile vakcinu protiv varičele (živu) (soj Oka/Merck): dijareja, febrilne konvulzije, groznica, postinfektivni artritis, povraćanje.

Stope sistemskih kliničkih neželjenih reakcija nakon primene druge doze vakcine VARIVAX bile su uopšteno manje od onih opaženih uz prvu dozu. Stope reakcija na mestu davanja injekcije (prvenstveno eritem i oticanje) bile su više nakon druge doze (videti odeljak 5.1 za opis ispitivanja).

Zdrave osobe uzrasta od 13 godina i starije (većina je primila 2 doze u razmaku od 4 do 8 nedelja)

Kauzalnost nije bila procenjena kod osoba uzrasta od 13 godina i starijih, osim za ozbiljne neželjene reakcije.

Međutim, u svim kliničkim ispitivanjima (1648 ispitanika) sledeće neželjene reakcije su bile vremenski povezane sa vakcinacijom:

Neželjene reakcije	Učestalost
<i>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</i>	
Osip nalik varičeli (generalizovana medijana 5 lezija)	Često

<i>Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene</i>	
Groznica $\geq 37,7^{\circ}\text{C}$ merena oralno, eritem na mestu primene, jaka bol i oticanje	Veoma često
Osip na mestu primene, pruritus i osip nalik varičeli (mesto injekcije medijana 2 lezije)	Često
Ekhimozna na mestu injekcije, hematoma, induracija, utrnulost i toplota	Povremeno
Težina, hiperpigmentacija, ukočenost	Retko

Postmarkentiško praćenje

Sledeće neželjene reakcije su spontano prijavljene kao vremenski povezane sa vakcinom VARIVAX tokom primene nakon stavljanja u promet širom sveta:

Neželjene reakcije⁺
<i>Poremećaji krvi i limfnog sistema</i>
Aplastična anemija, trombocitopenija (uključujući idiopatsku trombocitopenijsku purpuru (ITP)), limfadenopatija
<i>Poremećaji nervnog sistema</i>
Cerebrovaskularni događaj, febrilne i nefebrilne konvulzije, Guillain-Barré-ov sindrom, transversalni mijelitis, Bell-ova paraliza, ataksija*, vertigo/vrtoglavica, parestezija
<i>Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji</i>
Pneumonitis
<i>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</i>
Stevens-Johnson-ov sindrom, multiformni eritem, Henoch-Schönlein-ova purpura, sekundarne bakterijske infekcije kože i mekih tkiva, uključujući impetigo i celulitis
<i>Infekcije i infestacije</i>
Encefalitis*‡, faringitis, pneumonija*, varičela (soj vakcine), herpes zoster*‡, aseptični meningitis‡
<i>Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene</i>
Razdražljivost
<i>Poremećaji imunskog sistema</i>
Anafilaksa (uključujući anafilaktički šok) i povezane pojave kao što su angioneurotski edem, edem lica i periferni edem, anafilaksa kod osoba sa ili bez alergije u anamnezi
<i>Gastrointestinalni poremećaji</i>
Mučnina, povraćanje

+ S obzirom da su ove reakcije dobrovoljno prijavljene iz populacije nepoznate veličine, nije uvek moguće pouzdano proceniti njihovu učestalost ili ustanoviti uzročnu povezanost sa izloženošću vakcini.

Posledično, učestalost ovih neželjenih reakcija se opisuje se kao „nepoznata“.

* Ove odabrane neželjene reakcije prijavljene kod primene vakcine protiv varičele (žive) (soj Oka/Merck) su takođe posledica infekcije divljim tipom virusa varičele. Na osnovu studija aktivnog postmarketinškog praćenja ili pasivnog prijavljivanja tokom postmarketinškog praćenja, nema indikacija da je rizik od ovih neželjenih reakcija povećan nakon vakcinacije u poređenju sa bolešću izazvanom divljim tipom (videti odeljak 5.1).

‡ Videti odeljak c.

Osipi nakon vakcinacije gde je izolovan virus soja Oka/Merck uglavnom su bili blagi (videti odeljak 5.1).

c. Opis odabranih neželjenih reakcija

Slučajevi herpes zostera u kliničkim ispitivanjima

U kliničkim ispitivanjima je prijavljeno 12 slučajeva herpes zosteru kod 9543 vakcinisanih osoba uzrasta od 12 meseci do 12 godina tokom 84414 osoba-godina praćenja. To je rezultiralo izračunavanjem incidence od najmanje 14 slučajeva na 100 000 osoba-godina, u poređenju sa 77 slučajeva na 100 000 osoba-godina nakon infekcije divljim tipom virusa varičele. Kod 1652 vakcinisanih osoba uzrasta od 13 godina i starijih prijavljena su 2 slučaja herpes zosteru. Svih 14 slučajeva bili su blagi i nisu zabeležene nikakve posledice.

U drugom kliničkom ispitivanju kod osoba uzrasta od 12 meseci do 12 godina prijavljena su 2 slučaja herpes zosteru u grupi koja je primila jednu dozu vakcine, i nije prijavljen nijedan slučaj u grupi koja je primila dve doze. Ispitanici su bili praćeni 10 godina nakon vakcinacije.

Podaci prikupljeni aktivnim praćenjem dece vakcinisane vakcinom protiv varičele (živom) (soj Oka/Merck) koja su praćena 14 godina nakon vakcinacije su pokazali da nema povećane učestalosti herpes zosteru u poređenju sa decom koja su prethodno imala divlji tip varičele u vreme dok se nije sprovodila vakcinacija. Međutim, dugoročni efekat vakcine protiv varičele (žive) (soj Oka/Merck) na incidencu herpes zosteru za sada nije poznat (videti odeljak 5.1).

Komplikacije povezane sa varičelom

Komplikacije varičele uzrokovane sojem iz vakcine, uključujući herpes zoster i diseminovanu bolest kao što su aseptični meningitis i encefalitis, prijavljene su i kod imunokompromitovanih i kod imunokompetentnih osoba.

Transmisija

Na osnovu izolovanih opisa slučajeva tokom postmarketinškog praćenja, virus vakcine se retko može preneti osobama u kontaktu sa vakcinisanim osobama koje razviju ili ne razviju osip sličan varičeli (videti odeljak 4.4).

Istovremena primena vakcine protiv varičele (žive) (soj Oka/Merck) sa drugim pedijatrijskim vakcinama

Kada se vakcina protiv varičele (živa) (soj Oka/Merck) primenjivala istovremeno sa vakcinom protiv morbila, parotitisa i rubele (MMR) osobama uzrasta od 12 do 23 meseca, zabeležena je groznica ($\geq 38,9^{\circ}\text{C}$; oralni ekvivalent, od 0. do 42. dana nakon vakcinacije) sa stopom od 26% - 40% (videti takođe odeljak 4.5).

d. Druge posebne populacije

Imunokompromitovane osobe (videti odeljak 4.3)

Nekrotizirajući retinitis je prijavljen nakon stavljanja vakcine u promet kod imunokompromitovanih osoba.

Starije osobe

Iskustva iz kliničkih ispitivanja nisu pokazala razlike u bezbednosnom profilu između starijih (osobe uzrasta ≥ 65 godina) i mlađih osoba.

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

Prijavljena je slučajna primena veće doze vakcine protiv varičele (žive) (soj Oka/Merck) od preporučene (bilo da je injektovana veća doza od preporučene, primenjeno više od jedne injekcije ili da je interval između primenjenih injekcija bio kraći od preporučenog). U ovim slučajevima su zabeležene sledeće neželjene reakcije: crvenilo na mestu davanja injekcije, bol, inflamacija, razdražljivost, gastrointestinalne smetnje (tj. hematemeza, povraćanje fekalnog sadržaja, gastroenteritis sa povraćanjem i dijarejom); kašalj i virusna infekcija. Nijedan od ovih slučajeva nije imao dugoročne posledice.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: virusna vakcina – virusi varičele

ATC šifra: J07BK01

Procena kliničke efikasnosti

Efikasnost kod osoba mlađih od 12 meseci

Klinička efikasnost nije procenjena kada je vakcinacija započela u uzrastu mlađem od 12 meseci.

Jednodozni režim doziranja kod zdravih osoba uzrasta od 12 meseci do 12 godina

U kombinovanim kliničkim ispitivanjima u kojima su se primenjivale ranije formulacije vakcine protiv varičele (žive) (soj Oka/Merck) u dozama u opsegu od približno 1000 do 17 000 PFU, većina ispitanika koji su primili vakcinu protiv varičele (živu) (soj Oka/Merck) i koji su bili izloženi divljem tipu virusa bili su ili potpuno zaštićeni od ovčijih boginja ili su razvili blaži oblik bolesti.

Konkretno, efikasnost zaštite vakcinom protiv varičele (živom) (soj Oka/Merck) počevši od 42. dana nakon vakcinacije procenjena je na tri različita načina:

- 1) dvostruko slepim, placebo-kontrolisanim ispitivanjem tokom 2 godine (N=956; efikasnost od 95% do 100%; formulacija je sadržala 17 430 PFU);
- 2) procenom zaštite od bolesti nakon izloženosti u domaćinstvu tokom 7 do 9 godina posmatranja (N=259; efikasnost od 81% do 88%; formulacija je sadržala 1000 do 9000 PFU); i
- 3) upoređivanjem stope pojave velikih boginja tokom 7 do 9 godina kod vakcinisanih osoba u poređenju sa istorijskim kontrolnim podacima od 1972. do 1978. godine (N=5404; efikasnost 83% do 94%; formulacija je sadržala 1000 do 9000 PFU).

U grupi od 9202 osobe uzrasta od 12 meseci do 12 godina koje su primile dozu vakcine protiv varičele (žive) (soj Oka/Merck) zapaženo je 1149 slučajeva infekcije (koje su nastale nakon više od 6 nedelja posle vakcinacije) tokom perioda praćenja do 13 godina. Od tih 1149 slučajeva, 20 (1,7%) ih je bilo klasifikovano kao teško (broj lezija ≥ 300 , oralno merena telesna temperatura $\geq 37,8^{\circ}\text{C}$). Gore navedeni podaci, u poređenju sa 36% teških slučajeva zapaženih nakon infekcije divljim tipom virusa kod nevakcinisanih istorijskih kontrola, odgovara relativnom smanjenju za 95% teških slučajeva zapaženih kod vakcinisanih osoba koje su dobile infekciju nakon vakcinacije.

Profilaksa varičele vakcinacijom do 3 dana nakon izloženosti ispitivana je u dva mala kontrolisana ispitivanja. Prvo ispitivanje je pokazalo da nijedno od 17 dece nije razvilo varičelu nakon izloženosti u

domaćinstvu u poređenju sa 19 od 19 nevakcinisanih koji su bili u kontaktu sa virusom. U drugom placebo kontrolisanom ispitivanju profilakse nakon izloženosti, jedno od 10 dece u grupi vakcinisanih naspram 12 od 13 dece u grupi koja je primila placebo razvilo je varičelu. U nekontrolisanom ispitivanju u bolnici, 148 pacijenata od kojih je 35 bilo imunokompromitovano primilo je dozu vakcine protiv varičele 1 do 3 dana nakon izloženosti i nijedno nije razvilo varičelu.

Objavljeni podaci o prevenciji varičele 4 do 5 dana nakon izloženosti su ograničeni. U dvostruko slepom ispitivanju, 26 osetljive braće i sestara dece sa aktivnom varičelom randomizovano je kako bi primilo ili placebo ili vakcinu protiv varičele. U grupi vakcinisanoj protiv varičele, 4 od 13 dece (30,8%) razvilo je varičelu, među kojima je 3 dece bilo vakcinisano 4. do 5. dan nakon izloženosti. Međutim, bolest je bila blaga (1, 2 odnosno 50 lezija). Nasuprot tome, 12 od 13 dece (92,3%) u placebo grupi razvilo je tipičnu varičelu (60 do 600 lezija). Stoga vakcinacija 4 do 5 dana nakon izloženosti varičeli može modifikovati tok bilo kojih sekundarnih slučajeva varičela.

Dvodozni režim doziranja kod zdravih osoba uzrasta od 12 meseci do 12 godina

U ispitivanju u kom se poredi 1 doza (N=1114) i 2 doze (N=1102) primenjene u razmaku od 3 meseca, procenjena efektivnost protiv bolesti varičele svih stepena težine tokom perioda posmatranja od 10 godina iznosila je 94% za 1 dozu i 98% za 2 doze ($p < 0,001$). Kumulativna stopa varičele tokom perioda posmatranja od 10 godina iznosila je 7,5% nakon 1 doze i 2,2% nakon 2 doze. Varičela je bila blaga u većini slučajeva prijavljenih kod primaoca 1 doze ili 2 doze.

Dvodozni režim doziranja kod zdravih osoba uzrasta od 13 godina i starijih

Efikasnost zaštite nakon primene dve doze u razmaku od 4 ili 8 nedelja kod osoba uzrasta od 13 godina i starijih procenjena je na osnovu izloženosti u domaćinstvu tokom 6 do 7 godina nakon vakcinacije. Stopa kliničke efikasnosti bila je u rasponu od približno 80% do 100%.

Imunogenost vakcine protiv varičele (žive) (soj Oka/Merck)

Jednodozni režim doziranja kod osoba uzrasta od 12 meseci do 12 godina

Kliničkim ispitivanjima je ustanovljeno da je imunogenost formulacije koja je stabilna dok se čuva u frižideru slična imunogenosti ranijih formulacija čija je efikasnost bila procenjena.

Pokazano je da je titar od ≥ 5 gpELISA jedinica/mL (gpELISA je visoko osetljiv test koji nije komercijalno dostupan) 6 nedelja nakon vakcinacije približno u korelaciji sa kliničkom zaštitom. Međutim, nije poznato da li je titar od $\geq 0,6$ gpELISA jedinica/mL u korelaciji sa dugoročnom zaštitom.

Humoralni imunski odgovor kod osoba uzrasta od 12 meseci do 12 godina

Serokonverzija (na osnovu granične vrednosti testa koja uglavnom odgovara $\geq 0,6$ gpELISA jedinica/mL) je bila primećena kod 98% od 9610 osetljivih osoba uzrasta od 12 meseci do 12 godina koje su primile doze u rasponu od 1000 do 50 000 PFU. Titar antitela na varičelu od ≥ 5 gpELISA jedinica/mL bio je indukovao kod približno 83% tih osoba.

Kod osoba uzrasta od 12 do 23 meseca, primena vakcine VARIVAX koja je čuvana u frižideru (8000 PFU/dozi ili 25 000 PFU/dozi) indukovala je titar antitela na varičelu od ≥ 5 gpELISA jedinica/mL 6 nedelja nakon vakcinacije kod 93% vakcinisanih osoba.

Humoralni imunski odgovor kod osoba uzrasta od 13 godina i starijih

Kod 934 osobe uzrasta od 13 godina i starijih, nekoliko kliničkih ispitivanja vakcine protiv varičele (žive) (soj Oka/Merck) u rasponu doza od približno 900 do 17 000 PFU, je pokazalo stopu serokonverzije (titar antitela na varičelu $\geq 0,6$ gpELISA jedinica/mL) nakon 1 doze vakcine u rasponu od 73% do 100%. Procenat ispitanika sa titrom antitela od ≥ 5 gpELISA jedinica/mL kretao se u rasponu od 22% do 80%.

Nakon primene 2 doze vakcine (601 ispitanik), kad su doze bile u rasponu od približno 900 do 9000 PFU, stopa serokonverzije iznosila je od 97% do 100%, a procenat ispitanika koji su imali titar antitela ≥ 5 gpELISA jedinica/mL je bio u rasponu od 76% do 98%.

Nema podataka o imunološkom odgovoru na vakcinu VARIVAX kod osoba uzrasta od ≥ 65 godina koje su seronegativne na varičela-zoster virus (VZV).

Humoralni imunitet prema načinu primene

Komparativno ispitivanje kod 752 ispitanika koji su primili vakcinu VARIVAX bilo intramuskularnim ili subkutanim putem pokazalo je sličan profil imunogenosti kod oba puta primene.

Dvodozni režim kod zdravih osoba uzrasta od 12 meseci do 12 godina

U multicentričnom ispitivanju, zdrava deca uzrasta od 12 meseci do 12 godina primila su ili 1 dozu vakcine VARIVAX ili 2 doze u razmaku od 3 meseca. Rezultati imunogenosti prikazani su u sledećoj tabeli.

	VARIVAX Jednodozni režim (N=1114)	VARIVAX Dvodozni režim (N=1102)	
	6 nedelja nakon vakcinacije	6 nedelja nakon 1. doze	6 nedelja nakon 2. doze
Stopa serokonverzije	98,9% (882/892)	99,5% (847/851)	99,9% (768/769)
Procenat sa titrom antitela na VZV ≥ 5 gpELISA jedinica/mL (stopa seroprotekcije)	84,9% (757/892)	87,3% (743/851)	99,5% (765/769)
Geometrijska srednja vrednost (gpELISA jedinica/mL)	12,0	12,8	141,5

Rezultati ovog i drugih ispitivanja u kojima je druga doza vakcine primenjena 3 do 6 godina nakon početne doze pokazuju značajno pojačanje odgovora antitela na VZV primenom druge doze. Nivoi antitela na VZV nakon 2 doze primenjene u razmaku od 3 do 6 godina uporedivi su sa onima dobijenim kada su 2 doze primenjene u razmaku od 3 meseca. Stope serokonverzije bile su približno 100% nakon prve doze i 100% nakon druge doze. Stope seroprotekcije vakcinom (≥ 5 gpELISA jedinica/mL) iznosile su približno 85% nakon prve i 100% nakon druge doze, a geometrijska srednja vrednost titra (GMT) prosečno se povećala za približno 10 puta nakon druge doze (za bezbednost primene videti odeljak 4.8).

Dvodozni režim vakcinisanja kod zdravih osoba uzrasta od 9 do 12 meseci u vreme primene prve doze

Kliničko ispitivanje kombinovane vakcine protiv morbila, parotitisa, rubele i varičele (Oka/Merck) (MMRV) primenjene prema rasporedu za 2 doze, u razmaku od 3 meseca, sprovedeno je kod 1620 zdravih ispitanika koji su u vreme primene prve doze bili uzrasta od 9 do 12 meseci.

Bezbednosni profil nakon 1. i 2. doze generalno je bio uporediv između kohorti svih uzrasta.

U celom skupu podataka za analizu (vakcinisani ispitanici bez obzira na njihov titar antitela na početku ispitivanja), stope seroprotekcije od 100% na varičelu dobijene su nakon 2. doze nezavisno od uzrasta vakcinisane osobe kod primene prve doze.

Stope seroprotekcije i geometrijske srednje vrednosti titra (GMT) na varičelu u celom skupu podataka za analizu prikazane su u sledećoj tabeli.

	MMRV vakcina 1. doza u uzrastu od 9 meseci/ 2. doza u uzrastu od 12 meseci (N=527)		MMRV vakcina 1. doza u uzrastu od 11 meseci/ 2. doza u uzrastu od 14 meseci (N=480)		MMRV vakcina 1. doza u uzrastu od 12 meseci/ 2. doza u uzrastu od 15 meseci (N=466)	
	6 nedelja nakon 1. doze	6 nedelja nakon 2. doze	6 nedelja nakon 1. doze	6 nedelja nakon 2. doze	6 nedelja nakon 1. doze	6 nedelja nakon 2. doze
Stopa seroprotekcije na varicelu [95% CI] (titar ≥ 5 gpELISA jedinica/mL)	93,1% [90,6; 95,1]	100% [99,3; 100]	97,0% [95,1; 98,4]	100% [99,2; 100]	96,5% [94,4; 98,0]	100% [99,2; 100]
Geometrijska srednja vrednost titra [95% CI] (gpELISA jedinica/mL)	12 [12; 13]	321 [293; 352]	15 [14; 15]	411 [376; 450]	15 [14; 15]	481 [441; 526]

Trajanje imunološkog odgovora

Jednodozni režim kod osoba uzrasta od 12 meseci do 12 godina

U onim kliničkim ispitivanjima koja su uključila zdrave osobe uzrasta od 12 meseci do 12 godina koje su dugoročno praćene nakon vakcinacije jednom dozom, merljiva antitela na varicelu (gpELISA $\geq 0,6$ jedinica/mL) bila su prisutna kod 99,1% (3092/3120) 1 godinu nakon vakcinisanja, 99,4% (1382/1391) 2 godine nakon vakcinacije, 98,7% (1032/1046) 3 godine nakon vakcinacije, 99,3% (997/1004) 4 godine nakon vakcinacije, 99,2% (727/733) 5 godina nakon vakcinacije i 100% (432/432) 6 godina nakon vakcinacije.

Dvodozni režim kod osoba uzrasta od 12 meseci do 12 godina

Tokom 9 godina praćenja, GMT i procenat ispitanika sa titrom antitela na VZV ≥ 5 gpELISA jedinica/mL bili su viši kod osoba koje su primile 2 doze nego kod osoba koje su primile 1 dozu tokom prve godine praćenja i uporedive tokom celog perioda praćenja. Kumulativna stopa prisutnosti antitela na VZV kod oba režima vakcinacije ostala je vrlo visoka nakon 9 godina (99,0% u grupi koja je primila 1 dozu i 98,8% u grupi koja je primila 2 doze).

Osobe uzrasta od 13 godina i starije

U kliničkim ispitivanjima koja su uključila zdrave osoba uzrasta od 13 godina i starije koje su primile 2 doze vakcine, merljiva antitela na varicelu (gpELISA $\geq 0,6$ jedinica/mL) bila su prisutna kod 97,9% (568/580) 1 godinu nakon vakcinacije, 97,1% (34/35) 2 godine nakon vakcinacije, 100% (144/144) 3 godine nakon vakcinacije, 97,0% (98/101) 4 godine nakon vakcinacije, 97,5% (78/80) 5 godina nakon vakcinacije i 100% (45/45) 6 godina nakon vakcinacije.

Veliko povećanje nivoa antitela kod vakcinisanih osoba zapaženo je nakon izloženosti divljem tipu varicele, što bi moglo objasniti prividno dugotrajnu prisutnost antitela nakon vakcinacije u tim ispitivanjima. Nije poznato koliko traje imunski odgovor nakon primene vakcine protiv varicele (žive) (soj Oka/Merck) kad nema pojačanja odgovora divljim tipom virusa (videti odeljak 4.2).

Imunsko pamćenje dokazano je prilikom primene buster doze vakcine protiv varičele (žive) (soj Oka/Merck) 4 do 6 godina nakon prve vakcinacije kod 419 osoba koje su u vreme prve injekcije bile uzrasta od 1 do 17 godina. GMT pre primene buster doze iznosio je 25,7 gpELISA jedinica/mL i povećao se na 143,6 gpELISA jedinica/mL približno 7-10 dana nakon primene buster doze.

Efikasnost vakcine protiv varičele (žive) (soj Oka/Merck)

Opservacione studije dugotrajne efikasnosti vakcine VARIVAX

Podaci prikupljeni tokom praćenja efikasnosti u dve američke opservacione studije potvrdili su da rasprostranjenost vakcinacije protiv varičele smanjuje rizik od varičele za približno 90%. Osim toga, smanjeni rizik od varičele održao se na nivou populacije tokom najmanje 15 godina i kod vakcinisanih i kod nevakcinisanih osoba. Podaci takođe ukazuju na to da vakcinacija protiv varičele može smanjiti rizik od herpes zosteru kod vakcinisanih osoba.

U prvom ispitivanju, dugotrajnom prospektivnom kohortnom ispitivanju, približno 7600 dece koja su vakcinisana 1995. godine u drugoj godini života vakcinom protiv varičele aktivno je praćeno 14 godina kako bi se procenila pojava varičele i herpes zosteru. Do kraja ispitivanja 2009. godine, znalo se da je 38% dece u ispitivanju primilo drugu dozu vakcine protiv varičele. Treba napomenuti da se 2006. godine u SAD-u preporučivala druga doza vakcine protiv varičele. Tokom celog perioda praćenja, incidenca varičele bila je približno 10 puta niža među vakcinisanom decom nego među decom istog uzrasta u periodu dok se nije sprovodila vakcinacija (procenjena efikasnost vakcine u periodu ispitivanja bila je između 73% i 90%). U pogledu herpes zosteru, tokom perioda praćenja bilo je manje slučajeva herpes zosteru među osobama vakcinisanim protiv varičele nego što se očekivalo na osnovu stopa kod dece istog uzrasta koja su prebolela varičelu uzrokovanu divljim tipom virusa u periodu dok se nije sprovodila vakcinacija (relativni rizik = 0,61, 95% CI 0,43 – 0,89). Slučajevi varičele i zosteru bili su uglavnom blagi.

U drugom dugotrajnom ispitivanju praćenja, tokom 15 godina – od 1995. (pre vakcinacije) do 2009. godine – sprovedeno je pet ukrštenih ispitivanja incidence varičele od kojih je svako uključilo slučajni uzorak od približno 8000 dece i adolescenata uzrasta od 5 do 19 godina. Rezultati su pokazali postepeno smanjenje stope varičele za ukupno 90% do 95% (približno 10 do 20 puta) od 1995. do 2009. godine u svim starosnim grupama, i kod vakcinisane i kod nevakcinisane dece i adolescenata. Osim toga, u svim starosnim grupama zapaženo je smanjenje stope hospitalizacije zbog varičele za približno 90% (približno 10 puta).

5.2. Farmakokinetički podaci

Za vakcine nije potrebna procena farmakokinetičkih podataka.

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Tradicionalna pretklinička ispitivanja bezbednosti nisu sprovedena, ali nema pretkliničkih razloga za zabrinutost koji bi se smatrali značajnim za kliničku bezbednost osim podataka koji su uključeni u druge delove ovog Sažetka karakteristika leka.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Prašak:

Saharoza

Hidrolizovani želatin

Urea

Natrijum-hlorid

Natrijum L-glutamat
Dinatrijum-fosfat, bezvodni
Kalijum-dihidrogenfosfat
Kalijum-hlorid

Za informacije o komponentama koje su zaostale u tragovima, videti odeljke 2, 4.3 i 4.4.

Rastvarač:

Voda za injekcije

6.2. Inkompatibilnost

Vakcina se ne sme mešati sa drugim lekovima.

Vakcina se ne sme rekonstituisati sa drugim lekovima osim onih koji su navedeni u odeljku 6.6.

6.3. Rok upotrebe

2 godine.

Sa mikrobiološkog stanovišta, rekonstituisana vakcina se mora upotrebiti odmah. Dokazana je stabilnost vakcine tokom 30 minuta na temperaturi između +20°C i +25°C. .

Ukoliko rekonstituisana vakcina nije upotrebljena u ovom vremenskom periodu, mora se odbaciti.

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Čuvati u frižideru na temperaturi od 2°C do 8°C. Ne zamrzavati. Čuvati bočicu sa praškom u spoljnjem pakovanju radi zaštite od svetlosti.

Za uslove čuvanja nakon rekonstitucije vakcine, videti odeljak 6.3.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Unutrašnje pakovanje leka je:

za prašak:

Bočica (staklo tip I) od 3 mL sa sivim bromo/hlorobutil gumenim čepom i aluminijumskom kopicom sa plastičnim "flip-off" poklopcem.

za rastvarač:

Napunjeni injekcioni špric (staklo) zapremine 1 mL sa klipnim zatvaračem (hlorobutil guma) i zatvaračem (tip cap) od stiren-butadien gume.

Spoljnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi jedna bočica sa praškom, jedan napunjeni injekcioni špric sa rastvaračem, 2 odvojene igle u blisteru i Uputstvo za lek.

6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka

Rastvarač i rekonstituisanu vakcinu treba vizuelno prekontrolisati na prisustvo stranih čestica i/ili promene fizičko izleda pre primene vakcine. Ukoliko se primete bilo kakve promene, odbaciti rastvarač i rekonstituisanu vakcinu.

Uputstvo za pripremu vakcine:

Izbegavajte kontakt sa dezinficijensima.

Za rekonstituciju vakcine koristiti isključivo vodu za injekcije obezbeđenu u napunjenom injekcionom špricu, bez spojene igle: jedna igla se koristi za rekonstituciju, a druga za injekciju.

Iglu treba čvrsto postaviti na vrh šprica i dodatno zatenuti zatvaranjem za četvrtinu kruga (90°).

Ubrizgajte celokupni sadržaj napunjenog šprica u bočicu koja sadrži prašak. Lagano protresite kako bi se sadržaj potpuno promešao. Izvucite celokupni sadržaj u isti špric i injektujte vakcinu subkutanom ili intramuskularnim putem.

Važno je za svakog pacijenta upotrebiti novi sterilni špric i iglu kako bi se sprečio prenos uzročnika infekcije sa jedne osobe na drugu.

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

7. NOSILAC DOZVOLE

MERCK SHARP & DOHME D.O.O.

Omladinskih brigada 90A/1400, Beograd – Novi Beograd

8. BROJ(EVI) DOZVOLE(A) ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

515-01-04593-19-001

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

04.02.2021.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Februar, 2021.